

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE

N°

214

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

M^{lle} Denise RONGET

*Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Assistante de Consultation à l'Hôpital Bretonneau.*

Reçue le 3 Février 1899 à Rommey / S.P.

LE SÉRUM ANTIDIPHTÉRIQUE

PURIFIÉ

PAR ÉLECTRO-OSMOSE

ÉTUDE BIOCHIMIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

Président : A. LEMIERRE, Professeur

MODERNE IMPRIMERIE

37, RUE GANDON, 37

PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

M^{lle} Denise RONGET

*Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Assistante de Consultation à l'Hôpital Bretonneau.*

LE SÉRUM ANTIDIPHTÉRIQUE

PURIFIÉ

PAR ÉLECTRO-OSMOSE

ÉTUDE BIOCHIMIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

Président : A. LEMIERRE, Professeur

MODERNE IMPRIMERIE

37, RUE GANDON, 37

PARIS

I. PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.	N...
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale.	MARION.
Anatomie pathologique.	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.	TIFFENEAU.
Thérapeutique.	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	M. VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	MARCEL LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBoullet
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	LENORMANT.
Clinique chirurgicale.	CUNEO.
	GRÉGOIRE.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	PIERRE DUVAL.
Clinique propédeutique.	SERGEANT.
Clinique de la tuberculose.	LÉON BERNARD.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MAUCLAIRE.
	MULON.
	VERNE.

II. AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE	Neurologie et Psychiâtrie.
AUBERTIN	Pathologie médicale.
BÉNARD (HENRI)	Pathologie médicale.
BROCQ	Pathologie chirurgicale.
BRULÉ	Pathologie médicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHABROL	Pathologie médicale.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
DONZELOT	Pathologie médicale.
ÉCALLE	Obstétrique.
FEY	Urologie.
GASTINEL	Bactériologie.
GATELLIER	Pathologie chirurgicale.
DE GAUDARD D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.
GIROUD	Histologie.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
HARVIER	Pathologie médicale.
HAZARD	Pharmacologie.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.
HUTINEL	Pathologie médicale.
JOANNON	Hygiène.
LABBÉ (HENRI)	Chimie biologique.
LAROCHE (GUY)	Pathologie médicale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LÉVY-VALENSI	Neuro-psychiâtrie.
LIAN	Pathologie médicale.
MONDOR	Pathologie chirurgicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET	Pathologie chirurgicale.
MOURE	Pathologie chirurgicale.
OBERLING	Anatomie pathologique.
OLIVIER	Anatomie.
PIÉDELIÈVRE	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
QUÉNU	Pathologie chirurgicale.
RICHET	Physiologie.
SANNIÉ	Chimie biologique.
SÉZARY	Dermatologie et syphiligraphie.
TROISIER	Pathologie expérimentale et comparée.
VALLERY-RADOT (Pasteur)	Pathologie médicale.
VAUDESCAL	Obstétrique.
VELTER	Ophthalmologie.
VIGNES	Obstétrique.

III. AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.	
LEQUEUX	Obstétrique.
LEROUX	Anatomie pathologique.
NEVEU-LEMAIRE.	Parasitologie.
RETTERRER	Histologie.
ZIMMERN.	Physique.

IV. AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.
BASSET	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU	Clinique chirurgicale.
CHIRAY	Clinique médicale.
DUVOIR	Clinique médicale.
HEITZ-BOYER	Clinique chirurgicale.
GUÉNIOT.	Clinique obstétricale.
LE LORIER	Clinique obstétricale.
LÉVY-SOLAL.	Clinique obstétricale.
METZGER	Clinique obstétricale.
MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
N... .. .	Clinique médicale.
PROUST	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ	Clinique chirurgicale.

V. CHARGÉS DE COURS

MM.	
MAUCLAIRE, professeur sans chaire ..	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidents du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT, agrégé.	Éducation physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEILL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A Monsieur le Professeur A. LEMIERRE,

Membre de l'Académie de Médecine.

Professeur de la Clinique des Maladies infectieuses
(Hôpital Claude-Bernard).

Officier de la Légion d'Honneur.

*qui m'a fait le grand honneur
de bien vouloir accepter de présider
cette thèse.*

A mon Maître :

Monsieur le Docteur LESNÉ,

Membre de l'Académie de Médecine.

Médecin de l'Hôpital Trousseau.

Officier de la Légion d'Honneur

qui m'a fait connaître et aimer la Pédiatrie.

A mon Maître :

Monsieur le Docteur R.-A. MARQUÉZY,

Médecin de l'Hôpital-Bastion 29.

*qui nous a inspiré cette thèse et nous a aidé
de ses conseils.*

En témoignage de notre profonde reconnaissance.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux :

EXTERNAT

M. le Professeur DELBET,

M. le Docteur PISSAVY (In Memoriam)

M. le Docteur DUFOUR,

M. le Docteur AVIRAGNET,

M. le Docteur BASSET.

INTERNAT PROVISOIRE

M. le Professeur GILBERT (In Memoriam).

INTERNAT

M. le Docteur MOUCHET,

M. le Docteur WEISSEINBACH,

M. le Docteur LOUSTE,

M. le Docteur LESNÉ.

A Monsieur le Docteur PAPILLON,

Médecin Honoraire de l'Hôpital Trousseau.
Chevalier de la Légion d'Honneur.

A Monsieur le Docteur PAISSEAU,

Médecin de l'Hôpital Trousseau.
Chevalier de la Légion d'Honneur.

*qui ont eu l'amabilité de nous fournir de nombreuses
observations.*

A Monsieur le Docteur LEVESQUE,

Médecin des Hôpitaux.

qui m'a réservé un si bienveillant accueil.

A MM. les Docteurs :

*Robert CLÉMENT,
G. DREYFUS-SÉE,
ARDOIN-LINOSSIER.*

A Monsieur le Docteur-Vétérinaire BOURDIN

dont les conseils nous ont été si précieux.

En témoignage de ma gratitude.

INTRODUCTION

La recrudescence de la diphtérie dans ces dernières années a remis à l'ordre du jour le traitement sérothérapique.

La mortalité s'étant accrue, lors de récentes épidémies, certains auteurs ont incriminé la fabrication actuelle du sérum antidiphtérique, alors que d'autres accusaient le retard dans l'application du traitement, l'insuffisance de la quantité de sérum injecté, les associations microbiennes ou la malignité plus grande du génie épidémique.

Il est certain que, parfois, on se trouve en présence de diphtéries hypertoxiques d'emblée. Le traitement le plus actif, mené dès les premiers jours de la maladie, peut demeurer inefficace. L'organisme est intoxiqué d'emblée. Ces cas restent exceptionnels et dans l'ensemble, le traitement de la diphtérie demeure un traitement d'urgence.

Quant à la posologie, elle est encore discutée. Alors que certains auteurs recommandent les hautes doses de sérum, longtemps répétées, d'autres n'hésitent pas à préconiser des doses moins importantes, et même l'injection unique.

Reste le sérum lui-même. Les critiques ont porté sur la qualité de l'antigène utilisé et sur le mode de fabrication du sérum.

Depuis le 1^{er} avril 1930 jusqu'au 25 décembre 1931 nous avons eu l'occasion, au Pavillon de la Diphtérie de l'Hôpital Trousseau, dans les services de M. PAPILLON et de notre maître, M. LESNÉ, de suivre avec M. MARQUEZY un grand nombre d'enfants atteints de diphtérie. Chez certains d'entre eux, nous avons utilisé un nouveau sérum antidiphtérique, *sérum antitoxique et antimicrobien, concentré et purifié par électro-osmose*; chez les autres nous avons employé le sérum antidiphtérique ordinaire délivré par l'Institut Pasteur.

A nos observations personnelles, viennent s'ajouter les observations recueillies au même Pavillon de la Diphtérie.

dans le service de M. PAISSEAU, du 25 décembre 1931 au 1^{er} novembre 1932. Nous ne saurions trop remercier M. PAISSEAU ainsi que M. PAPILLON de leur amabilité.

*

* *

Il n'est pas dans notre intention de discuter ici de la valeur des différents antigènes utilisés pour préparer le nouveau sérum antidiphtérique mis à notre disposition.

Nous voudrions seulement insister dans ce travail sur les *avantages thérapeutiques des sérums concentrés et purifiés* et réfuter les objections d'ordre biologique qui leur ont été faites.

Si quelques-unes de ces critiques peuvent s'adresser à certains sérums concentrés et purifiés, elles ne s'adressent en effet en aucune façon au « *sérum concentré et purifié par électro-osmose* », que nous avons utilisé (1). D'ailleurs, les résultats cliniques que nous avons obtenus ont été tels qu'ils nous autorisent à en recommander l'emploi. Nous allons les rapporter avec détails; auparavant, nous rappellerons les différentes méthodes de purification et de concentration des sérums thérapeutiques; nous étudierons tout particulièrement la *purification par électro-osmose* et les caractères biochimiques du sérum antidiphtérique traité selon cette technique.

Nous tenons à remercier tout particulièrement M. R.-A. MARQUEZY, qui nous a guidé dans l'étude clinique et thérapeutique et M. A. BOURDIN, auprès de qui nous avons trouvé toute la documentation concernant la partie biologique de ce travail.

(1) Le Sérum Antidiphtérique purifié par électro-osmose que nous avons étudié nous a été obligeamment délivré par les Laboratoires Clin.

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER

De la Concentration et de la Purification des Sérums Thérapeutiques.

La concentration et la purification des sérums thérapeutiques posent toute une série de problèmes dont l'importance pratique est considérable.

On a toujours admis, par exemple, qu'un sérum antidiphthérique ne peut être utilisé au point de vue thérapeutique s'il ne titre un certain nombre d'unités antitoxiques. Or, quelle que soit la méthode d'immunisation, on sait que la teneur en unités antitoxiques d'un sérum est très variable suivant les chevaux et que, d'autre part, elle s'atténue avec le temps. En pratique, le sérum antidiphthérique, pour être utilisé, doit renfermer au moins 250 à 300 unités antitoxiques au cent. cube. C'est dire l'intérêt considérable de la concentration des sérums, intérêt qui a redoublé d'importance du jour où ont été préconisées les hautes doses en thérapeutique. C'est ainsi, par exemple, que si l'on veut injecter à un malade 30.000 U. A., il faut injecter 100 c.c. de sérum titrant 300 U. A., alors que 30 c.c. de sérum titrant 1.000 U. A. seront suffisants.

Il existe différentes variétés de sérums concentrés, c'est-à-dire riches en U. A. (1). Il est des sérums qui sont naturellement riches en unités antitoxiques, ce sont des *sérums naturellement concentrés*. On sait, en effet, que certains chevaux (1/3 environ) donnent après immunisation un sérum titrant au moins 500 U. A. par c.c. *Le mélange de sérums riches de titres différents* permet encore d'obtenir des sérums naturellement concentrés. Ce sont là procédés

(1) La concentration, telle que nous l'entendons, s'exprime très rigoureusement par le nombre d'unités antitoxiques qui accompagnent 1 gramme de protéides sériques.

assez coûteux, puisque l'un et l'autre laissent sans emploi les sérums de faible concentration. Aussi a-t-on essayé de *concentrer artificiellement les sérums, d'enrichir leur titre en U. A. par des moyens artificiels.*

L'idée de la *purification* des sérums est née du fait que la pratique de la sérothérapie se heurte trop souvent à des accidents dits sériques (urticaire, arthralgies, phénomènes anaphylactiques) qui sont liés à une certaine toxicité pour l'homme du sérum de cheval.

De nombreux procédés ont été essayés pour atténuer les effets de cette toxicité : congélation du sérum, addition de permanganate de potasse, de citrate de soude, de chloroforme, de formol, de solution de Gram; tous se sont révélés inefficaces. Seul, le chauffage à 56° a pu atténuer dans une certaine mesure la toxicité du sérum frais.

Mais ce n'est que du jour où on s'est attaqué à la composition chimique même du sérum pour en éliminer, autant que faire se pouvait sans nuire aux qualités thérapeutiques, toutes les substances inutiles et surtout toutes les substances nuisibles, que la question de la purification des sérums est entrée dans une phase positive. On s'est vite aperçu que la toxicité était liée au groupe des protéides du sérum, mais on savait déjà que c'est ce même groupe qui possède l'activité thérapeutique. Le problème se trouvait ainsi ramené à ce groupe de protéides sériques pour y localiser les éléments actifs thérapeutiquement et les éléments nocifs pour l'organisme humain. Nous allons voir, en étudiant de plus près la composition chimique du sérum, comment ce problème a été résolu.

I. — COMPOSITION DU SÉRUM NATIF.

Le sérum sanguin peut se définir : le *liquide exsudé de la coagulation naturelle du sang*. Or, si on considère que le coagulum, le caillot sanguin, n'est qu'un réseau, un gel de fibrine emprisonnant les éléments figurés du sang (globules rouges et blancs, hémato blasts), ce sérum correspond au plasma débarrassé de son fibrinogène.

Ainsi, le sérum se compose de tous les éléments du plasma, sauf le fibrinogène, et en particulier de tous les protéides du plasma à l'exception du fibrinogène (qui appartient au groupe des globulines). Le tableau I rend compte de la complexité des éléments de cette composition.

Au point de vue des propriétés thérapeutiques, le seul groupe intéressant parmi tous ces éléments est le *groupe des sérum-globulines*, parce que seuls ces corps entrent dans la composition des anticorps thérapeutiques, en particulier des antitoxines, ou leur servent de support.

TABLEAU I

Composition chimique du sérum naturel (pour 1.000 c.c.)

<i>Matières protéiques :</i>		GRAMMES
Sérum-albumine		35
Sérum-globulines, euglobuline.		15
Sérum-globulines, pseudoglobuline.		25
Séromucoïde (gluco-protéide).		0,50
<i>Lipides :</i>		
Phosphatides (lécithine, céphaline).		1,50
Cholestérine libre.		0,35
Cholestérine estérifiée.		1,50
Glycérine.		0,08
Glucose.		1
Aldéhyde acétique, aldéhyde formique.		Traces.
Acide lactique.		0,10
<i>Azote incoagulable ou restant (250 gr. d'azote) :</i>		
Urée.		0,30
Acides aminés		0,08
Ammoniaque.		0,02
Créatine, créatinine.		0,06
Acide urique.		0,03
Purines.		0,03
<i>Colorants :</i>		
Pigments biliaires (biliruline).		
Lipochrome.		
<i>Sels minéraux :</i>		
Chlorure de sodium.		5
Phosphate de magnésium.	}	4
Phosphate de calcium.		
Chlorure de potassium.		
Carbonate de sodium.		

Voici leurs principaux caractères physico-chimiques. Les *sérum-globulines* ont un pouvoir rotatoire de : $[\alpha]_D = -47^{\circ}8$; leur point de coagulation par chauffage est à 75° , elles sont insolubles dans l'eau pure, solubles dans les solutions très diluées de sels neutres; elles sont précipitées de leurs solutions aqueuses par saturation avec le sulfate de magnésium, ou avec le sulfate de sodium, ou avec le sulfate de zinc, par demi-saturation avec le sulfate d'ammonium. La dialyse poussée à fond a le même effet. Les globulines du sérum ont un caractère acide; elles se dissolvent dans les alcalis très dilués, se précipitent par les acides même très étendus, y compris l'acide carbonique. Elles ne cristallisent pas; leur hydrolyse met en liberté entre autres acides aminés du glyocolle.

La plupart de ces caractères les différencient de la *sérum-albumine* qui, en solution aqueuse, coagule à 50° , présente un pouvoir rotatoire de -60° environ, qui cris-

tallise facilement à l'état de sulfate d'albumine en cristaux prismatiques terminés en pointe à une extrémité, qui ne précipite pas par la dialyse, mais par les acides concentrés (acide azotique en particulier). Son hydrolyse met en liberté les mêmes acides aminés que celle des globulines, sauf le glyocolle, mais avec un pourcentage différent.

Le groupe des sérum-globulines a pu être subdivisé à son tour, c'est ainsi que suivant leur comportement vis-à-vis des sels précipitants, aussi bien que vis-à-vis de la dialyse, on en distingue deux variétés : la *pseudo-globuline* et l'*euglobuline*. La question reste posée d'ailleurs de savoir si elles préexistent naturellement dans le sérum sanguin ou si, au contraire, elles ne sont que créées par nos moyens d'investigation. Quoi qu'il en soit à ce sujet, il est intéressant de savoir qu'elles se comportent encore différemment au point de vue biologique, aussi bien dans leurs propriétés thérapeutiques que dans leur toxicité pour un organisme d'espèce différente de celle de l'individu qui leur a donné naissance.

En effet, la *pseudo-globuline* qui constitue 60 à 80 0/0 de la globuline totale (RUPPEL) est toujours plus riche en antitoxine que l'*euglobuline* (1 à 4 fois selon les sérums, STODEL et BOURDIN).

On tend par ailleurs à admettre que c'est l'*euglobuline* (globuline à groupement prosthétique phosphoré) qui est à la base des accidents sériques. C'est elle qu'il faut éliminer du sérum thérapeutique, même au prix d'une perte d'unités antitoxiques.

Ainsi, le double souci de la *concentration* d'un sérum et de son *innocuité* par *purification*, nous ramène à l'isolement d'abord, puis au fractionnement de ses différents protéides pour ne garder finalement qu'une *solution pure de pseudo-globuline*, la plus riche en anticorps et la moins nocive.

II. — MÉTHODES DE PURIFICATION ET DE CONCENTRATION.

Pour purifier et concentrer un sérum, toute une série de méthodes ont été proposées. Nous ne ferons que signaler la *simple soustraction* d'eau qui a l'inconvénient de concentrer le sérum à la fois en antitoxine et en tous ses autres constituants : protéides, lipides, etc..., c'est-à-dire de ne pas le purifier.

Les méthodes mises en œuvre pour la séparation des protéides peuvent être distinguées en : A) *chimiques*; B) *physiques*; C) *physico-chimiques*, sans que d'ailleurs on puisse attacher un sens absolu à cette discrimination.

A) Méthodes chimiques.

La précipitation chimique des protéïdes peut être obtenue de différentes façons : par l'acétone (PIETTRE et VILA), par certains sels, tels que le sulfate de soude (BRUNNER et PINCKIES), le sulfate de magnésie (ATKINSON et BRODIN).

Méthode au sulfate d'ammoniaque (inaugurée par PICK, GIBSON et BANZHAF). — Ces auteurs en donnent la technique suivante : « On ajoute au sérum à purifier une proportion déterminée de sulfate d'ammoniaque. Il y a précipitation de l'euglobuline. Ce précipité ne renferme qu'une quantité négligeable d'antitoxine et est éliminé par filtration. Ce filtrat est soumis ensuite à une plus grande proportion du sel utilisé. Il se forme un précipité de pseudo-globuline qui entraîne avec lui toute l'antitoxine. On recueille cette précipitation que l'on remet en solution en la débarrassant de son excès de sel. On obtient ainsi une solution de pseudo-globuline exempte de sérine et d'euglobuline, qui renferme presque la totalité de l'antitoxine contenue dans le sérum initial. »

Enfin, signalons des essais récents de concentration et de purification du sérum antidiphthérique par l'*acétate d'urane*, sel qui n'altérerait pas l'antitoxine; le produit final obtenu ne renfermerait pas d'urane (OHYAMA).

B) Méthodes physiques.

Mentionnons simplement la méthode par dialyse (HOVEL), la méthode par *congélation et évaporation* (COOLIDGE et COOK), la *méthode par ultra-filtration* (HENSEWAL), et arrêtons-nous à la méthode préconisée par BESREDKA.

Méthode par dessiccation de BESREDKA. — Dans un verre stérilisé contenant 10 c.c. d'eau physiologique, on laisse tomber par petites fractions 5 grammes de sérum desséché. On obtient en 24 heures un liquide sirupeux, homogène et sans grumeaux. On verse le mélange sur boîtes de Pétri, en couche mince et d'égale épaisseur et on porte au bain-marie à 58-60°.

Au bout d'une demi-heure, le liquide est devenu consistant, mais il faut attendre une heure pour que la coagulation soit complète. On place ensuite la boîte sous la cloche à vide jusqu'à dessiccation. Le sérum se présente alors sous forme de paillettes jaune d'or, qui, pulvérisées, ne se redissolvent que partiellement dans l'eau phéniquée à 5 p. 1.000; au bout de 24 heures, en effet, l'émulsion obtenue se divise en deux couches : une inférieure (sérum résiduel), masse blanche, insoluble, contenant environ les deux tiers des protéïdes du sérum préventif; une supérieure

(sérum purifié), liquide jaunâtre renfermant la plus grande partie des anticorps du sérum. Le sérum purifié par cette méthode n'est pas entré dans la pratique.

C) Méthodes physico-chimiques.

C'est de ces méthodes que relèvent les sérums antidiphtériques actuellement dans le commerce.

Ce sont le sérum purifié de RAMON, ou antitoxine diphtérique (1922) et le sérum purifié par électro-osmose (1930).

1°) « *Le sérum purifié de RAMON ou antitoxine diphtérique* ». — D'après M. RAMON, aucune des méthodes citées ci-dessus ne permet d'obtenir l'antitoxine à l'état de pureté. C'est ainsi que dans le sérum de BESREDKA, on ne précipite que 50 0/0 des protéides. D'autre part, les albumines résiduelles gardent tous leurs caractères d'albumine hétérogène et leur introduction parentérale dans l'organisme humain, si minime soit-elle, peut déterminer des accidents sérieux. Aussi, M. RAMON a-t-il cherché à agir non seulement sur la quantité des protéines sériques pour la diminuer, mais aussi à agir sur la qualité de la pseudo-globuline sur laquelle est fixée l'antitoxine et « faire effacer ainsi en elle son cachet d'espèce, sa marque d'origine ». Pour cela, il soumet la pseudo-globuline au cours de son extraction et après son isolement, à « *l'action combinée et séparée de certains agents physiques et chimiques* ». Cette épuration du sérum, qui semble porter tant sur la qualité que sur la quantité des protéines sériques, permet d'obtenir ce que l'on appelle le *sérum purifié de RAMON ou antitoxine diphtérique de l'Institut Pasteur*, l'ampoule de 10 c.c. de ce sérum concentré titrant 5.000 unités, alors que le sérum non purifié titre 3.000 U. A. pour 10 c.c.

Ce sérum fut tout d'abord bien accueilli. Malgré ses avantages considérables (réduction du volume du sérum injecté, diminution très marquée des accidents sériques), est actuellement peu employé, au moins au titre curatif, sa valeur thérapeutique apparaissant à certains comme inférieure à celle du sérum antitoxique ordinaire.

2°) *Le sérum purifié par électro-osmose*. — C'est ce sérum qui fait l'objet principal de notre travail, tant au point de vue biochimique que thérapeutique. Nous allons l'étudier en détail.

CHAPITRE II

Le Sérum Antidiphthérique purifié par Electro-osmose.

SA PRÉPARATION. — SES CARACTÈRES BIOCHIMIQUES.

Aux méthodes précédentes imparfaites, aucune d'elles n'étant capable de fournir une solution pure de pseudo-globuline, s'oppose, aussi bien dans son principe que dans ses résultats, la méthode dite d'électro-osmose. On élimine, en effet, non seulement tous les protéides nocifs ou inutiles, mais encore tous les éléments dialysables du sérum : acides aminés, glucose, glycérine, sels minéraux, et la plus grande partie des lipides est entraînée avec l'euglobuline. La séparation des différentes protéides est obtenue grâce à des solubilités différentes à leurs points iso-électriques respectifs : la pseudo-globuline restant en solution en l'absence de sels à son point iso-électrique; l'euglobuline précipitant en l'absence de sels à son point iso-électrique.

1°) PRÉPARATION DU SÉRUM ANTIDIPHTHÉRIQUE PURIFIÉ PAR ÉLECTRO-OSMOSE (*Sérum P. E. O.*).

La mise en pratique de ce procédé physico-chimique est des plus simples : on se sert d'une cuve à électrolyse construite en verre et caoutchouc et divisée en trois compartiments par des membranes semi-perméables. Les compartiments extérieurs contiennent les électrodes et de l'eau

distillée constamment renouvelée. Le compartiment central contient le sérum à dialyser et un agitateur mécanique. La fin de la dialyse électrique est marquée par la chute de la tension (mesurée à l'ampèremètre) du courant à travers le sérum (alors désalbuminé et purifié) devenu mauvais conducteur de l'électricité.

On obtient ainsi finalement une *solution de pseudo-globuline absolument fixe*. On rend cette solution isotonique au sérum humain par l'addition de NaCl (9 pour 1.000), on la ramène au pH 7. L'addition de 3 p. 1.000 d'acide phénique la préserve des altérations ultérieures microbiennes ou mycosiques. Le sérum apparaît alors comme un liquide entièrement clair, à peine opalescent. *Ce sérum ainsi purifié par électro-osmose, est ensuite plus ou moins concentré en anticorps, suivant le taux de pseudo-globuline dissoute secondairement.*

Le sérum natif, qui subit la purification par électro-osmose, est préparé selon la technique suivante : on injecte par voie sous-cutanée, chaque semaine, à des chevaux de race demi-sang, âgés de sept à douze ans, un *mélange de toxine diphtérique et de sérum antitoxique* correspondant; l'antitoxine, d'abord en excès, diminue graduellement pour céder la place à la toxine pure. Celle-ci est ensuite inoculée à des doses progressives en tenant compte de sa valeur intrinsèque et, d'autre part, des réactions que présente le cheval, après chaque inoculation.

La toxine utilisée provient, non seulement de la souche classique de W. PARK et A. WILLIAMS N° 8, qui s'est toujours montrée la plus active au point de vue toxigène, mais encore de bacilles très pathogènes, isolés de gorges de diphtéries malignes. Ces souches sont constamment renouvelées; leur virulence est régulièrement vérifiée sur les animaux de laboratoire.

Ce sérum n'est pas préparé avec la seule toxine diphtérique, mais aussi avec des *lysats de corps microbiens* et des *corps microbiens vivants*.

Les travaux déjà anciens de ROUX (1900), de WASSERMANN (1902), de L. MARTIN, les faits cliniques rapportés par MM. GRENET et DELARUE (1927), incitaient à tenir compte des « corps microbiens » dans la préparation du sérum antidiphtérique. Les travaux récents de GOLDIE (1933) sur « la substance endocellulaire du bacille diphtérique » nous paraissent une justification de cette technique.

A partir du moment où le permet l'immunité acquise, on injecte sous la peau du cheval, en même temps que la toxine, des lysats microbiens, puis des bacilles vivants. Les souches de ces bacilles proviennent de malades atteints de

diphthérie maligne; elles sont toujours employées très peu de temps après leur isolement et très fréquemment renouvelées.

La marche de l'immunisation du cheval est suivie par titrages périodiques de son sérum. On recueille le sérum dès que son titre antitoxique se montre constant.

Le sérum est ensuite désalbuminé par électro-osmose. Son titre en U. A. est déterminé par les méthodes classiques, méthode de floculation de RAMON et méthode d'EHRlich. (Cette dernière étant la seule méthode officiellement reconnue par la Commission d'Hygiène de la Société des Nations.)

Ce sérum est particulièrement riche en unités antitoxiques. Il est présenté en ampoules de 10 c.c. titrées à 1.000 U. A. par centimètre cube, c'est-à-dire à 10.000 U. A. par ampoule, soit à 500 U. A. par centimètre cube, c'est-à-dire 5.000 U. A. par ampoule. Il se présente sous l'aspect d'un liquide clair, à peine opalescent, sans consistance sirupeuse.

2°) ETUDE DU SÉRUM P. E. O. AU POINT DE VUE CHIMIQUE ET BIOLOGIQUE.

Nous nous sommes attaché à l'étude de la constitution chimique de ce sérum et tout spécialement à son titre en protéides et à l'étude de sa vitesse de floculation. Ces deux points méritent, en effet, d'être retenus.

A) Titre en protéides du sérum P. E. O.

Normalement, le sérum antidiphthérique brut contient :

Protéides totaux.....	7 à 12 gr. 100
Sérums-globulines.	4,5 à 8 gr.
Sérum-albumine.	2,5 à 4 gr.

Comme nous y avons insisté, le traitement par électro-osmose permet non seulement de débarrasser le sérum de toutes les substances, telles que sels, lipides, etc..., mais encore de la sérum-albumine inactive, de l'euglobuline peu active et nocive et permet d'obtenir une solution pure de pseudo-globuline.

Composition chimique du sérum « naturel » purifié par électro-osmose (pour 1.000 c.c.).

Matières protéiques (pseudoglobuline).....	25 gr.
Sels minéraux (chlorure de sodium).....	9 gr.
Acide phénique.	3 gr.

Avant immunisation, le sérum natif d'un cheval titre habituellement : 2,5 0/0 en pseudo-globuline. Ce titre s'accroît au cours de l'immunisation, pour s'inscrire finalement entre 4 et 6 grammes. Après purification par électro-osmose, c'est-à-dire élimination de la sérum-albumine et de l'euglobuline, *on fixe habituellement le titre en pseudo-globuline autour de 9 grammes 0/0*. Il reste le même, quelle que soit la richesse en U. A., le sérum à 1.000 U. A. par c.c. étant pris sur des chevaux fournissant un sérum plus riche naturellement en U. A.

En définitive, le sérum antidiptérique purifié par électro-osmose contient plus de pseudo-globuline (9 0/0) que le sérum antidiptérique brut (4 à 6 0/0); il ne renferme pas plus de protéides totaux (9 0/0) que le sérum brut (7 à 12 0/0); l'albumine et l'euglobuline ayant été éliminées, ses protéides sont constitués uniquement par la pseudo-globuline. L'enrichissement en U. A. par gramme de protéides sériques peut ainsi devenir considérable. C'est ainsi, à titre d'exemple, qu'un sérum (766) qui, brut, titrait 180 unités et contenait :

Protéides totaux.	7,325 0/0
Globulines.	4,03 0/0

après purification par électro-osmose et concentration, contient, protéides totaux et pseudo-globuline : 9,95 0/0 et titre 550 unités. Avant traitement, le gramme de protéides correspondait à 2.450 U. A., tandis qu'après traitement, le gramme de protéides apporte 5.520 unités, soit un gain de 3.070 unités, c'est-à-dire 225 p. 100.

La purification par électro-osmose permet donc la concentration du sérum en anticorps sans augmenter la teneur du sérum en protéides totaux (pseudo-globuline, euglobuline et sérum-albumine), par une simple concentration plus forte en pseudo-globuline non nocive et riche en anticorps.

En supprimant l'albumine et l'euglobuline et en les remplaçant par la pseudo-globuline, seule partie vraiment active, *on concentre le sérum en anticorps sans le concentrer en protéides. Pour une même quantité de matières protéiques, un sérum purifié par électro-osmose voit tripler et souvent même davantage, sa richesse en antitoxine.*

Nous allons comparer ces chiffres avec ceux d'un sérum purifié, naturellement riche en U. A., c'est-à-dire naturellement concentré. Ce sérum s'est trouvé très riche en protéides totaux.

*Comparaison de la teneur en protéides de Sérums Antidiphtériques
purifiés par électro-osmose
et de Sérums ordinaires du commerce, naturellement concentrés.*

Sérums (Moyenne de la saignée de 30 chevaux donneurs de sérum)				Sérums ordinaires du commerce, naturellement concentrés (Moyenne de 5 sérums : 3 à 500 unités; 2 à 1.000 unités)		
SÉRUMS BRUTS avant purification			Sérums purifiés par électroosmose	SÉRUMS DITS ORDINAIRES, NON DÉSALBUMINÉS		
Teneur en protéides totaux pour 100 cmc	Teneur en globuline pour 100 cmc	Teneur en albumine pour 100 cmc	Teneur en protéides totaux (<i>pseudoglobuline</i>) pour 100 cmc	Teneur en protéides totaux pour 100 cmc	Teneur en globuline pour 100 cmc	Teneur en albumine pour 100 cmc
8 gr. 017	5 gr. 254 soit 66,53 p. 100 des protéides totaux.	2 gr. 763 soit 34,46 p. 100 des protéides totaux.	8 gr. 868	9 gr. 805	8 gr. 505 soit 86,74 p. 100 des protéides totaux.	1 gr. 3 soit 13,25 p. 100 des protéides totaux.

La proportion des globulines y est relativement forte, fait qui peut être expliqué par le mode d'immunisation des chevaux. On sait, en effet, que l'addition à l'antigène d'une substance capable de renforcer l'action locale (tapioca, chlorure de calcium) a pour résultat d'augmenter proportionnellement le titre antitoxique et la teneur en globuline, aussi l'emploi de l'antigène au chlorure de calcium a-t-il pour résultat une véritable concentration « *in vivo* » du sérum. Mais, si l'on s'en rapporte au nombre des U. A. fixées sur un gramme de substances protéiques, l'avantage revient nettement au sérum désalbuminé par électro-osmose.

B) Vitesse de floculation du sérum P. E. O.

Il était, en outre, intéressant d'étudier la vitesse de floculation de ce sérum purifié par électro-osmose.

D'après M. RAMON, en effet, la « concentration » d'un sérum réduirait la vitesse de floculation de l'antitoxine. Or, l'on sait, depuis les travaux de MADSEN et SCHMIDT, qu'il

existe un rapport entre la vitesse de floculation et l'avidité de la toxine pour l'antitoxine.

Il nous est permis d'affirmer que la purification des sérums par électro-osmose n'altère en rien la vitesse de floculation.

Comme le montrent les résultats publiés à la *Société de Biologie*, en 1932, par MM. STODEL et BOURDIN, « la vitesse de floculation de la pseudo-globuline n'est affectée et d'une façon quasi négligeable que par la neutralisation, l'isotonisation et l'addition du phénol. Voici un exemple montrant la valeur de la vitesse de floculation aux différents temps de préparation :

Au point iso-électrique, la vitesse de floculation est de	55 minutes.
Amenée à réaction neutre, la vitesse de floculat. est de	60 —
Rendue isotonique, la vitesse de floculation est de...	52 —
Additionnée à 3 0/00 de phénol, la vit. de flocul. est de	65 —

L'accroissement est de l'ordre de $1/5^e$, c'est-à-dire que telle solution de pseudo-globuline qui, mise en présence de la quantité de toxine diphtérique, capable de neutraliser exactement son antitoxine, flocule en 60 minutes, provenait d'un sérum naturel qui floculait, dans les mêmes conditions, avec la même toxine, en 50 minutes. D'autre part, le grand nombre de mesures pratiquées, tant sur des sérums antidiphtériques ordinaires que sur des sérums antidiphtériques purifiés et concentrés par électro-osmose, confirment le fait mis en évidence par M. RAMON, que les temps de floculation varient considérablement avec les différents chevaux donneurs de sérum. Les temps observés ici sont de 24 à 120 minutes pour les sérums ordinaires et de 35 à 169 minutes pour les sérums concentrés après purification par électro-osmose et additionnés de phénol.

Ces chiffres sont extrêmement satisfaisants si on les compare à ceux obtenus sur des sérums antidiphtériques, naturellement concentrés, et présumés non désalbuminés, pris au hasard dans le commerce (temps variant de 630 à 1.200 minutes, sur les échantillons que nous avons pu examiner).

*Tableau comparatif au double point de vue de la vitesse
de floculation et de la teneur en protéïdes de différents
Sérums Antidiphthériques.*

I. — Sérums natifs			
Numéro du Sérum	Protéïdes totaux (grammes pour 100)	Globulines (grammes pour 100)	Temps de Floculation (minutes)
868	8,62	5,7	30
872	6,95	5,84	70
877	9,7	7,32	82
879	8,1	5,64	37
892	7,8	4,87	24
893	7,325	4,52	30
894	9,05	6,38	65
923	7,2	4,3	85
924	7,1	4,18	35
925	8,225	5,46	60
927	7,3	3,96	49
928	8,325	5,32	34
929	7,925	4,58	90
930	8,35	5,86	58
931	8,45	5,29	65
932	9,2	6,95	65
933	7,35	4,58	36
934	7,07	4,74	35
935	7,75	4,44	60
936	8,275	5	91
937	8,45	6,16	65
938	8,35	6,5	50
939	7,325	4,64	53
940	8,4	5,72	30
941	6,9	3,58	45
942	8,05	4,8	110
943	7,35	3,94	120
944	7,5	4,38	45
945	8,75	6,14	88
946	8,575	5,64	63
947	7,15	3,94	75
948	8,15	5,71	60
949	8,075	5,1	60
950	7,7	5,38	90
951	7,15	4,39	52
952	7,15	4,28	70

II. — Mêmes sérums après désalbumination par électroosmose

Numéro du Sérum	Protéides totaux (pseudoglobuline grammes pour 100)	Temps de Flocculation (minutes)
868.	9,025	44
872.	10,225	70
877.	11,75	95
879.	8,9	45
892.	8,15	38
893.	11,48	35
894.	9,44	70
923.	10,3	140
924.	6,55	47
925.	8,35	67
927.	6,9	62
928.	6,6	59
929.	8,5	85
930.	8,95	60
931.	8,425	82
932.	10,45	70
933.	7,7	55
934.	6,2	57
935.	7,3	67
936.	8,7	116
937.	10,85	70
938.	9,5	60
939.	8,7	56
940.	11,15	48
941.	10,2	60
942.	8,65	169
943.	7,35	138
944.	8,5	47
945.	11,27	92
946.	9,9	79
947.	5,75	30
948.	8,45	67
949.	8,7	63
950.	9,55	117
951.	9,15	57
952.	9,40	80

III. — Sérums ordinaires du commerce naturellement concentrés
(non désalbuminés)

Numéro du Sérum	Protéides totaux (grammes pour 100)	Globulines (grammes pour 100)	Temp. de Flocculation (minutes)
X (500 unités).	9,925	8,425	630
10.995 (1.000 unités).	10,1	9	735
13.044 (500 unités)	10,5	8,8	740
13.046 (1.000 unités)	9,65	8,3	700
13.047 (500 unités).	9,3	8	810
13.666 (1.000 unités).	10,4	8,92	360
13.667 (1.000 unités).	9,2	9,03	1.050
13.668 (500 unités).	9,05	7,74	1.305
13.773 (1.000 unités).	9,45	8,49	1.800

De fait, il est incontestable que la vitesse de flocculation peut être en certaine circonstances retardée. Il est facile de le vérifier en ajoutant au sérum certaines substances : de l'eau physiologique, du phosphate de soude, du sulfate d'ammoniaque, du sulfate de magnésium par exemple, ou un antiseptique, tel que le formol. C'est ce que l'on constate avec certains sérums désalbuminés à l'aide du sulfate d'ammoniaque ou aseptisés par l'addition de formol, présentant une vitesse de flocculation retardée. Il n'en est pas de même avec les sérums purifiés par électro-osmose. *Cette technique ne modifie donc en aucune façon la valeur de l'antitoxine.*

*
**

D'autre part, l'étude de la vitesse de flocculation des sérums purifiés par cette méthode nous autorise à affirmer leur *parfaite stabilité*. En effet, des sérums préparés *depuis plus de 3 ans*, ont conservé intégralement non seulement leur valeur flocculante, mais encore leur vitesse de flocculation, alors que des sérums bruts du même âge ont perdu depuis longtemps tout pouvoir flocculant.

Il faut insister sur la parfaite stabilité de cette solution pure de pseudo-globuline, tant dans son aspect physique que dans ses propriétés biologiques. Il en résulte *l'absence de vieillissement*. La teneur en anticorps reste stable, la durée de conservation du sérum devient pratiquement illimitée.

DEUXIÈME PARTIE

Etude Thérapeutique du Sérum Antidiphtérique purifié par Electro-osmose.

L'étude clinique du sérum antidiphtérique purifié et désalbuminé par électro-osmose a été faite pour la première fois en avril 1930 à l'Hôpital Trousseau, au Pavillon de la Diphtérie, où depuis lors elle a été poursuivie régulièrement avec la collaboration de M. R.-A. MARQUEZY, dans le service de M. PAPILLON (avril-juillet 1930, juillet-décembre 1931), ainsi que dans le service de notre maître, M. LESNÉ (juillet 1930-juillet 1931) et ultérieurement dans le service de M. PAISSEAU (décembre 1931-octobre 1932).

Depuis l'an dernier, ce sérum est employé également à l'Hôpital des Enfants-Malades, dans le service de M. APPERT, sous la direction de M. CAMBASSEDES.

Les observations que nous rapportons plus loin portent donc sur une période de plus de deux ans et demi, d'avril 1930 à novembre 1932. Elles comprennent des diphtéries de toute gravité.

Nous les avons groupées suivant la classification adoptée par M. R.-A. MARQUEZY, dans sa communication à l'Académie de Médecine (29 décembre 1931) :

- Angines diphtériques bénignes;
- Angines diphtériques graves;
- Angines diphtériques malignes communes;
- Angines diphtériques malignes hypertoxiques;
- Croups;
- Paralysies.

Nous rappellerons brièvement leurs principaux caractères cliniques :

« *Dans les angines bénignes, les symptômes locaux font toute la maladie.* Les fausses membranes blanc-jaunâtre
« sont limitées aux amygdales sans caractère de gravité.

« A côté de ces formes bénignes, l'on doit individualiser des *angines graves*. La confluence des fausses membranes, leur tendance à l'extension rapide, l'importance de l'adénopathie et de la péri-adénite, permettent de les séparer des formes bénignes. Par contre, l'absence d'hémorragies, la minime réaction de la muqueuse sous-jacente, empêchent de les confondre avec les angines malignes. D'ailleurs, l'état général apparaît excellent; il est fréquent cependant de noter de petits signes d'intoxication, une pâleur légère, parfois quelques modifications du pouls, et ultérieurement on voit évoluer une paralysie vélo-palatine. »

Dans l'ensemble, les angines bénignes ne s'accompagnent d'aucune complication alors que les angines graves sont souvent suivies de phénomènes paralytiques évoluant ultérieurement vers la guérison.

« Les *angines malignes communes* se sont présentées suivant le tableau habituel : très vite les fausses membranes envahissent toute la gorge; leur aspect est tout à fait différent : ce sont des fausses-membranes gris-vertes, parsemées de points hémorragiques; la muqueuse est très œdématisée; la réaction péri-ganglionnaire tout à fait très importante, l'haleine très fétide.

« Au bout de quelques jours, alors que s'améliore l'état local, l'état général reste sérieux, constamment on voit apparaître des troubles cardiaques, fréquemment on voit survenir une paralysie du voile du palais et des membranes, et dans quelques cas, on voit se dérouler tous les éléments du syndrome secondaire, tel qu'il a été décrit par M. MARFAN.

« Dans les *angines malignes hypertoxiques*, les symptômes locaux sont les mêmes que dans la forme précédente, le jetage est souvent plus marqué. Mais alors que dans les angines malignes communes, les signes d'intoxication sont habituellement tardifs, ils sont ici immédiatement au premier plan. D'emblée, l'asthénie considérable, la pâleur, l'agitation, les hémorragies aux piqures, les troubles cardiaques, l'hépatomégalie, les vomissements, les paralysies précoces, indiquent une véritable sidération de tous les parenchymes. Nous insisterons sur la fréquence de l'hyperazotémie (1 gr. 50 à 3 grammes d'urée) dans ces formes hypertoxiques,

« alors que le taux de l'urée dans les formes malignes
« communes n'a qu'exceptionnellement dépassé 1. gr. »

L'évolution des angines malignes communes se fait fréquemment vers la guérison, alors que dans les angines malignes hypertoxiques la mort survient dans tous les cas.

Cette classification nous paraît répondre à la réalité clinique. Toutefois, on doit reconnaître cependant que la distinction entre les types de diphtéries malignes peut être parfois au premier abord assez délicate; il est très rare cependant que l'on ne puisse rapidement les différencier.

*
**

Les premiers résultats thérapeutiques obtenus avec le sérum P. E. O. ont déjà été rapportés par R.-A. MARQUEZY dans une note à l'Académie de Médecine (29 décembre 1931).

Dès le début, les avantages d'ordre pratique étaient apparus comme considérables. C'était alors, en effet, le seul sérum antidiphtérique très riche en U. A. au centimètre cube. Les accidents sériques s'étaient montrés insignifiants.

Depuis cette époque, l'utilisation de ce sérum a été poursuivie avec le même succès.

Nous rapportons ici une statistique générale comprenant 730 cas de diphtérie, suivies pendant 2 ans 1/2, d'avril 1930 à novembre 1932, chez des enfants de moins de 16 ans. Nous avons essayé de traiter dans les mêmes conditions, comparativement, à peu près autant de malades, 310 cas (43 0/0) avec le nouveau sérum purifié par électro-osmose, et avec le sérum ordinaire de l'Institut Pasteur, 420 cas (57 0/0).

Le tableau ci-dessous précise la statistique générale, au Pavillon de la Diphtérie à l'Hôpital Trousseau, pendant cette période.

Nombre d'entrées.....	1.151
Angines non diphtériques.....	72
Simple porteurs de germes à l'entrée..	283
Diphtéries cliniques et bactériologiques..	796

Nous n'avons retenu dans ce travail que 730 observations, ayant éliminé 14 cas de diphtérie maligne décédés dans les 24 premières heures et 52 cas de diphtérie ayant été traités simultanément avec le sérum ordinaire I. P. (reçu en ville) et le sérum P. E. O.

Les 730 observations retenues se répartissent de la façon suivante :

	Nombre de cas		TRAITEMENT			
			Sérum	P. E. O.	Sér. ordin.	I. P.
Angines bénignes.....	452	63 0/0	190	42 0/0	262	58 0/0
Angines graves.....	80	11 0/0	45	55 0/0	35	45 0/0
Angines malignes :						
communes.....	52	7 0/0	24	46 0/0	28	54 0/0
hypertoxiques'	61	8 0/0	20	33 0/0	41	67 0/0
Croups.	69	9 0/0	29	42 0/0	40	58 0/0
Paralysies à l'entrée sans angine.....	16	2 0/0	2	12 0/0	14	88 0/0
	730 cas		310 cas		420 cas	

Sur la totalité des *angines bénignes* (452) et *graves* (80), nous n'avons eu à déplorer qu'un seul décès. Par contre, sur 113 cas d'angines malignes (malignes communes et hypertoxiques) nous avons observé 64 décès, soit 56 0/0.

	DÉCÈS	
Angines malignes communes.....	24	Sérum P. E. O. 0
— — — — —	28	Sérum I. P. 3
Angines malignes hypertoxiques..	20	Sérum P. E. O. 20
— — — — —	41	Sérum I. P. 41

D'autre part, sur 69 cas de croups, nous avons noté 14 décès :

29 avaient été traités avec le sérum P. E. O. : 4 décès.
40 avaient été traités avec le sérum I. P. : 10 décès.

Sur 16 cas de paralysies, un décès :

2 traités avec le sérum P. E. O. : 0 décès.
14 traités avec le sérum I. P. : 1 décès.

CONCLUSIONS. — *Mortalité générale* : 730 cas traités, 79 décès, soit 10,85 0/0.

Avec le sérum purifié par électro-osmose : 310 cas, 24 décès, soit 7,79 0/0.

Avec le sérum ordinaire de l'Institut Pasteur : 420 cas, 55 décès, soit 13,09 0/0.

CHAPITRE PREMIER

Angines diphtériques bénignes.

Nous résumons dans les tableaux ci-dessous les 452 cas d'angines bénignes que nous avons pu suivre :

190 ont été traités avec le sérum P. E. O.;

262 avec le sérum ordinaire I. P.

1^{er} Groupe. — 190 Angines bénignes traitées avec le Sérum P. E. O.
à 1.000 U. A. au c.c.

Observations N ^o	Age	Entré le .. jour de maladie	Doses en U. A.	Durée du traitement en jours	Accidents sériques au .. jour	OBSERVATIONS
(Service de M. PAPILLON.)						
1930						
<i>Avril</i>						
356	8	2 ^e j.	50.000	5	11 ^e jour	Vacciné normalement en 1928. Parti sur sa demande.
369	11	3 ^e j.	100.000	6	11 ^e jour	Eruption sérique, léger urticaire éphémère.
372	5	2 ^e j.	110.000	7	7 ^e jour	
373	7 1/2	3 ^e j.	40.000	5		
376	13 1/2	5 ^e j.	50.000	5	6 ^e jour	
378	7 1/2		40.000	4		
380	5 1/2	2 ^e j.	60.000	5		
<i>Mai</i>						
383	9 1/2	2 ^e j.	50.000	5	8 ^e jour	
384	11	4 ^e j.	50.000	5	5 ^e jour	
388	6	3 ^e j.	60.000	5	3 ^e jour	Vacciné 1 an auparavant.
392	2 1/2	2 ^e j.	70.000	5	3 ^e jour	Urée sanguine : 0,45 0/00.
393	4	2 ^e j.	40.000	4	2 ^e jour	
394	4		50.000	5		Rougeole il y a 6 semaines. <i>Rhinite purulente</i> , rien à la gorge.
397	5	3 ^e j.	100.000	7	8 ^e jour	Angine très légère.
400	4	5 ^e j.	60.000	5	6 ^e jour	
401	7		50.000	5		
408	8	2 ^e j.	60.000	5	10 ^e jour	

Observations N°	Age	Entré le .. jour de maladie	Doses en U. A.	Durée du traitement en jours	Accidents sériques au .. jour	OBSERVATIONS
409	4	3 ^e j.	50.000	5		
415	5 1/2	2 ^e j.	60.000	5	6 ^e jour	
416	5 1/2	3 ^e j.	70.000	5		
423	6	3 ^e j.	30.000	5	12 ^e jour	Vacciné 9-11, 23-11 1928 et 28-1 1929.
426	3	3 ^e j.	45.000	5		
430	5 1/2	4 ^e j.	110.000	5		
<i>Juin</i>						
448	6	3 ^e j.	100.000	5	5 ^e jour	Vacciné 1-4, 2-5, 16-5 1930. Schick négatif à l'entrée. Forme très bénigne, petites fausses membranes.
465	10	2 ^e j.	40.000	2	4 ^e jour	
458	9		190.000	6	Eruption sérique.	Enfant vacciné. Schick né- gatif à l'entrée.
469	9		130.000	8		
472	5		150.000	6		
474	3 1/2	3 ^e j.	130.000	6		
475	7		110.000	5	5 ^e jour	
479	12		150.000	5	2 ^e jour	
480	5	3 ^e j.	110.000	5		
(Service de M. LESNÉ.)						
<i>Juillet</i>						
8	10	3 ^e j.	100.000	5	7 ^e jour	
9	11	3 ^e j.	140.000	4		
10	2 1/2	3 ^e j.	160.000	6	9 ^e jour	
11	8 1/2	3 ^e j.	160.000	6		
<i>Août</i>						
56	9	1 ^{er} j.	140.000	7		Traces albumine.
<i>Septemb.</i>						
65	9	6 ^e j.	160.000	8	10 ^e jour	
66	3	2 ^e j.	60.000	6	5 ^e jour	
82	2	1 ^{er} j.	130.000	5	9 ^e jour	
85	8	4 ^e j.	280.000	7	8 ^e jour	
86	11 1/2	5 ^e j.	100.000	6	6 ^e jour	
88	5	3 ^e j.	90.000	5	6 ^e jour	
<i>Octobre</i>						
112	9	2 ^e j.	170.000	8		
122	12	2 ^e j.	50.000	5		

Observations N°	Age	Entré le .. jour de maladie	Dosages en U. A.	Durée du traitement en jours	Accidents sériques au .. jour	OBSERVATIONS
<i>Novembre</i>						
131	9	3° j.	110.000	8		Anatoxine à 2 reprises (5-18 mai).
141	4	3° j.	70.000	5	7° jour	
146	5 1/2	5° j.	170.000	7		
147	5	2° j.	100.000	6	7° jour	
<i>Décembre</i>						
151	8	2° j.	150.000	6	10° jour	
<i>1931</i>						
<i>Janvier</i>						
164	6	2° j.	80.000	5	6° jour	
<i>Février</i>						
249	4	2° j.	52.500	5	10° jour	
267	6	3° j.	52.500	5		
<i>Mars</i>						
297	2	2° j.	67.500	5		
311	11 1/2	5° j.	105.000	5		F. m. étendues. Urée : 0,72, 0,48, 0,54 0/00.
310	6	3° j.	75.000	5	7° jour	Urée : 0,60 0/00.
<i>Avril</i>						
331	5		60.000	5		Urée : 0,40 0/00. Rougeole.
333	3	2° j.	52.500	5		Urée : 0,63 0/00.
336	6 1/2		52.500	5	6° jour	Urée : 0,48 0/00. Rougeole.
340	5	3° j.	52.500	5	7° jour	Urée sanguine : 0,43.
342	6		52.500	5		Urée : 0,43.
343	4 1/2	6° j.	52.500	5	7° jour	Urée : 0,65.
344	2		37.500	5		
347	7	4° j.	52.500	5		Urée : 0,54, 0,47.
349	2		50.000	5	Erup. sér.	
358	2 1/2	2° j.	52.500	5	7° jour	Urée : 0,34.
351	6	3° j.	52.500	5	5° jour	Urée : 0,47. Rougeole.
364	9 1/2	2° j.	60.000	5		Mal vacciné en 1928. Schick + + + à l'entrée.
365	11	3° j.	45.000	5	9° jour	Urée : 0,54.
<i>Mai</i>						
369	7 1/2	3° j.	70.500	5	7° jour	
372	7		45.000	5		Mal vacciné. Schick négatif, à l'entrée.
418	6	3° j.	50.000	5	6° jour	Urée : 0,78.
420	7	3° j.	70.000	5	9° jour	Urée : 0,63.

Observations N°	Age	Entré le .. jour de maladie	Doses en U. A.	Durée du traitement en jours	Accidents sériques au .. jour	OBSERVATIONS
<i>Juin</i>						
423	4		80.000	5		
425	9 1/2	3 ^e j.	90.000	5		Vacciné 7-11, 21-11 et 15-12 1928. Urée : 0,47.
437	9	2 ^e j.	30.000	4		Urée : 0,40.
439	11	3 ^e j.	50.000	3	12 ^e jour	
441	10	3 ^e j.	70.000	5	5 ^e jour	
444	3 1/2	3 ^e j.	50.000	5		
451	4		20.000	3	7 ^e jour	
455	5	3 ^e j.	55.000	5	10 ^e jour	
463	3 1/2	3 ^e j.	100.000	5		
466	9		70.000	5	7 ^e jour	
475	4	3 ^e j.	80.000	6		
476	4	3 ^e j.	70.000	5		
(Service de M. PAPILLON.)						
<i>1931</i>						
<i>Juillet</i>						
2	3		55.000	5		Mal vacciné.
4	11	3 ^e j.	35.000	5		Vacciné 29-5, 12-6, 26-6 1929.
6	10	3 ^e j.	50.000	5		
10	12	5 ^e j.	65.000	5	7 ^e jour	Vacciné 17-2, 3-3, 17-3 1930.
22	12 1/2	3 ^e j.	55.000	5	6 ^e jour	
26	3 1/2	8 ^e j.	50.000	5		
<i>Août</i>						
52	4	2 ^e j.	20.000	3		
61			35.000	6	8 ^e jour	Croup.
70	4 1/2	1 ^{er} j.	20.000	3	9 ^e jour	
<i>Septemb.</i>						
76	2 1/2	3 ^e j.	25.000	3	5 ^e jour	
78	2 m.	3 ^e j.	10.000	1		
80	8	1 ^{er} j.	25.000	3		
82	12	3 ^e j.	30.000	5	5 ^e jour	
84	7	2 ^e j.	15.000	2	6 ^e jour	Mal vacciné.
86	3 1/2	8 ^e j.	10.000	1		Voix éteinte.
87	6 1/2	4 ^e j.	20.000	2		Urée : 0,43.
90	6 1/2		10.000	1		
91	10	4 ^e j.	10.000	1		
97	3 1/2		10.000	1		

Observations N°	Age	Entré le .. jour de maladie	Doses en U. A.	Durée du traitement en jours	Accidents sériques au .. jour	OBSERVATIONS
(Service de M. PAISSEAU.)						
1931						
Octobre						
102	4 1/2	4° j.	10.000	1	4° jour	
103	4		5.000	1		F. très légère.
120	2 1/2	2° j.	20.000	3		
104	9	3° j.	15.000	2		F. très bénigne.
110	7	4° j.	45.000	3	7° jour	
130	2 1/2	3° j.	25.000	3	8° jour	
116	5		40.000	3	6° jour	Vacciné 11-2, 26-7, 18-8 1929.
133	4 1/2	2° j.	10.000	1		
126	9	6° j.	35.000	2		
117	3	3° j.	10.000	1	12° jour	
114	1 an	2° j.	20.000	2	12° jour	
129	20 m.	3° j.	25.000	3	7° jour	
Loubat	6	3° j.	55.000	5		
113	13	6° j.	30.000	2	7° jour	
136	3 1/2		60.000	5	6° jour	
139	6 1/2		35.000	3		D. oculaire bénigne.
Novembre						
149	6	3° j.	85.000	5		
151	13	5° j.	60.000	4		
153	5	3° j.	45.000	4	8° jour	
154	5	2° j.	10.000	2		
155	5	2° j.	70.000	4	5° jour	
158	5	7° j.	70.000	5		
159	5		70.000	5	10° jour	
161	8	2° j.	30.000	3		
162	9	2° j.	20.000	3	6° jour	
167	8	3° j.	80.000	5		Vacciné 20-2, 8-3, 22-3 1929.
168	7		20.000	2	9° jour	Vacciné 12-1, 2-2, 8-2 1930.
171	10 1/2	3° j.	60.000	3		
172	5 1/2	4° j.	55.000	4		Passée à Cl.-Bernard pour oreillons.
174	6	3° j.	45.000	4		Vacciné 2-1, 23-1, 6-2 1930. Schick négatif à l'entrée.
180	4 1/2	3° j.	60.000	3		

Observations N°	Age	Entré le .. jour de maladie	Doses en U. A.	Durée du traitement en jours	Accidents sériques au .. jour	OBSERVATIONS
<i>Décembre</i>						
183	4	2 ^e j.	50.000	5		Vacciné. Grosse adénopathie.
189	4	3 ^e j.	90.000	5		Avait reçu 1/2 c.c. Anatoxine il y a 3 jours.
190	3 1/2	2 ^e j.	65.000	4	9 ^e jour	
194	5 1/2	3 ^e j.	60.000	4		
226	5	2 ^e j.	95.000	6	7 ^e jour	Sorti sur demande au 11 ^e j.
229	4	3 ^e j.	35.000	3		
207	8 1/2		25.000	2	10 ^e jour	Vacciné.
<i>1932</i>						
<i>Janvier</i>						
232	6	7 ^e j.	100.000	5		
236	12 1/2	3 ^e j.	75.000	6	6 ^e jour	
249	4	2 ^e j.	90.000	6		Vacciné. 2 injections fin 1931 (novembre et décembre).
255	7	3 ^e j.	90.000	6	8 ^e jour	
270	11 1/2	2 ^e j.	65.000	9		
281			80.000	5		Sorti sur demande.
<i>Février</i>						
285	6	9 ^e j.	95.000	5	8 ^e jour	
287	7 1/2	15 ^e j.	85.000	6		
288	8	3 ^e j.	85.000	6		
289	20 m.	3 ^e j.	60.000	5		
307	11		70.000	3		Vacciné.
310			40.000	5		
315	3		65.000	6		
317	7	3 ^e j.	60.000	6	11 ^e jour	
320	8 m.		30.000	4	6 ^e jour	
<i>Mars</i>						
328	9 1/2	2 ^e j.	50.000	5		
333	6	5 ^e j.	50.000	4	Erup. sér.	
355	6	1 ^{er} j.	10.000	1		
344	7	2 ^e j.	30.000	3	8 ^e jour	
351	4	2 ^e j.	10.000	1		
358	8	3 ^e j.	30.000	2		
<i>Avril</i>						
365	4 1/2		30.000	3	6 ^e jour	
366	4 1/2	3 ^e j.	45.000	5		
368	2 1/2	4 ^e j.	25.000	3		

Observations N°	Age	Entré le .. jour de maladie	Doses en U. A.	Durée du traitement en jours	Accidents sériques au .. jour	OBSERVATIONS
370	2		10.000	1		
376	4	3 ^e j.	30.000	3	6 ^e jour	Rougeole. Otite.
379	11	9 ^e j.	45.000	3	7 ^e jour	
385	2		25.000	3		
386	6		40.000	3	7 ^e jour	Mal vacciné en 1930.
Mai						
397	3		35.000	4		
402	4 1/2	3 ^e j.	45.000	4		
405	5	3 ^e j.	60.000	5	7 ^e jour	
420	4	4 ^e j.	25.000	3	8 ^e jour	
423	9	2 ^e j.	55.000	4	10 ^e jour	Vacciné.
Juin						
445	3	1 ^{er} j.	10.000	2		
446	8	2 ^e j.	70.000	5		Urée sanguine : 0,43.
448	10	1 ^{er} j.	30.000	4	7 ^e jour	
450	9	2 ^e j.	30.000	4	6 ^e jour	
457	13 1/2	6 ^e j.	65.000	4		
461	7	4 ^e j.	55.000	4	8 ^e jour	
Août						
532	2	2 ^e j.	50.000	4	6 ^e jour	
535	11		65.000	4	11 ^e jour	Vacciné.
544	10		110.000	6		Urée sanguine : 0,43 au 2 ^e j., 0,47 au 23 ^e jour.
537	3	3 ^e j.	55.000	5		
Septemb.						
563	4 1/2	2 ^e j.	35.000	4	13 ^e jour	
568	7 1/2	4 ^e j.	65.000	4		Urée : 0,36 au 2 ^e jour.
571	3		45.000	3		

2^e Groupe. — 262 Angines bénignes traitées par le Sérum ordinaire I. P.

Observations N ^o	Age	Entré le .. jour de maladie	Doses en U. A.	Durée du traitement en jours	Accidents sériques au .. jour	OBSERVATIONS
<i>(Service de M. PAPILLON.)</i>						
1930						
<i>Avril</i>						
364	4		60 c.c.= 18.000	3	5 ^e jour	
366	7 1/2	3 ^e j.	220 c.c.= 66.000			Sorti sur sa demande.
367	3 1/2	3 ^e j.	190 c.c.= 57.000	8	11 ^e jour	Sorti sur sa demande, por- teur de germes.
<i>Mai</i>						
412	7	3 ^e j.	140 c.c.= 42.000	6	8 ^e jour	
415	5 1/2		70.000	6	Erup. sér.	
416	5		70.000	5		
426	3		25.000	5		
<i>Juin</i>						
434	5	1 ^{er} j.	95.000	5	10 ^e jour	
445	2 1/2	4 ^e j.	270 c.c.= 81.000	8.	8 ^e jour	
446	12 1/2	3 ^e j.	270 c.c.= 81.000	18	11 ^e jour	
452	7		220 c.c.= 66.000	8		
453	3		100 c.c.= 30.000	5	12 ^e jour	
459	5	2 ^e j.	170 c.c.= 51.000	5	9 ^e jour	
464	8 1/2	2 ^e j.	100 c.c.= 30.000	5	10 ^e jour	
<i>Juillet</i>						
478	5 1/2		290 c.c.= 87.000	7		
482	8 1/2		160 c.c.= 48.000	6		
<i>(Service de M. LESNÉ.)</i>						
<i>Juillet</i>						
6		5 ^e j.	230 c.c.= 69.000	7	9 ^e jour	
8	12		380 c.c.= 114.000	10	Erup. sér.	
13	9	2 ^e j.	240 c.c.= 72.000	8	7 ^e jour	
14	6		200 c.c.= 60.000	5	11 ^e jour	
18	10	8 ^e j.	190 c.c.= 57.000	7		
21	8		100 c.c.= 30.000	5		
23			140 c.c.= 42.000	5	Erup. sér.	
26	2 1/2	3 ^e j.	290 c.c.= 87.000	8	Erup. sér.	
24	10		100 c.c.= 30.000	5	Eruption sérique.	Mal vacciné 21-6, 9-7, 21-7 1927.
29	8		180 c.c.= 54.000	8	Erup. sér.	
30	9 1/2		200 c.c.= 60.000	5	Erup. sér.	

Observations N°	Age	Entré le .. jour de maladie	Doses en U. A.	Durée du traitement en jours	Accidents sériques au .. jour	OBSERVATIONS
34	12	2 ^e j.	330 c.c.= 99.000	8	6 ^e jour	
35	9	3 ^e j.	360 c.c.=108.000	8	12 ^e jour	Mal vacciné. Schick négatif à l'entrée.
37	5	8 ^e j.	480 c.c.=144.000	8		
38	7	2 ^e j.	340 c.c.=102.000	8	3 ^e sem.	
39	5		200 c.c.= 60.000	8	7 ^e jour	
40	5		160 c.c.= 48.000	8	7 ^e jour	
<i>Août</i>						
43	8	5 ^e j.	160 c.c.= 48.000	8		
45	22 m.		170 c.c.= 51.000	8	Erup. sér.	
48	7	2 ^e j.	270 c.c.= 81.000	8	10 ^e jour	
51	4	5 ^e j.	200 c.c.= 60.000	8		
54	4 1/2		320 c.c.= 96.000	8	Erup. sér.	
<i>Septemb.</i>						
75	17 m.	2 ^e j.	200 c.c.= 60.000	6		
79	9	3 ^e j.	320 c.c.= 96.000	8	7 ^e jour	
80	9 1/2	2 ^e j.	250 c.c.= 75.000	8		
81	4		100 c.c.= 30.000	5		
83	10	5 ^e j.	210 c.c.= 63.000	5	7 ^e jour	
84	27 m.	3 ^e j.	260 c.c.= 78.000	7	11 ^e jour	
90	4	4 ^e j.	390 c.c.=117.000	7	10 ^e jour	
92	6		120 c.c.= 36.000	6	7 ^e jour	
93	3		100 c.c.= 30.000	5	7 ^e jour	
94	8		100 c.c.= 30.000	5		
95	4 1/2	4 ^e j.	200 c.c.= 60.000	7	4 ^e jour	
97	5	9 ^e j.	220 c.c.= 66.000	8	9 ^e jour	Voix éteinte.
<i>Octobre</i>						
102	4 1/2		300 c.c.= 90.000	8	Eruption sérique.	Vacciné. Schick positif à l'entrée.
103	20 m.	4 ^e j.	290 c.c.= 87.000	9	Erup. sér.	
107	6 1/2		100 c.c.= 30.000	5		
112	4 1/2	2 ^e j.	170 c.c.= 51.000	7	6 ^e jour	
117	6		60 c.c.= 18.000 240 c.c.= 72.000	7		Grosse adénopathie.
<i>Novembre</i>						
123	13		260 c.c.= 78.000	6	Erup. sér.	Vacciné.
125	3		300 c.c.= 90.000	8		
126	5		320 c.c.= 96.000	8	9 ^e jour	
129	4	8 ^e j.	260 c.c.= 78.000	8		

Observations N°	Age	Entré le .. jour de maladie	Doses en U. A.	Durée du traitement en jours	Accidents sériques au .. jour	OBSERVATIONS
132	8	3 ^e j.	220 c.c.== 66.000	8	8 ^e jour	
134	8		160 c.c.== 48.000	8	9 ^e jour	
138	10	3 ^e j.	90 c.c.== 27.000	5		
142	7 1/2	9 ^e j.	300 c.c.== 90.000	8		
<i>Décembre</i>						
168	5 1/2		170 c.c.== 51.000	8	11 ^e jour	
170	4		140 c.c.== 42.000	5	5 ^e jour	
173	12		140 c.c.== 42.000	6	2 ^e jour	
180	6		260 c.c.== 78.000	8	Eruption sérique.	Vacciné 24-10, 14-11, 29-11 29. Schick négatif à l'entrée.
182	10		160 c.c.== 48.000	5	Eruption sérique.	Vacciné 16-2, 30-9, 13-10 1929. Schick positif à l'entrée.
188	2		160 c.c.== 48.000	8		
193		3 ^e j.	260 c.c.== 78.000	6	7 ^e jour	
<i>1931</i>						
<i>Janvier</i>						
197	5 1/2	2 ^e j.	300 c.c.== 90.000	8	10 ^e jour	
200	7		290 c.c.== 87.000	8	11 ^e jour	
211	6	2 ^e j.	300 c.c.== 90.000	7		
212	5 1/2	3 ^e j.	200 c.c.== 60.000	5	6 ^e jour	
214	3 1/2	3 ^e j.	210 c.c.== 63.000	8		
216	6	2 ^e j.	310 c.c.== 93.000	8		
221	13		180 c.c.== 54.000	5		U. A. au c.c. : 1/30 le 8 ^e j. (RAMON).
227	4	3 ^e j.	220 c.c.== 66.000	6	5 ^e jour	
230	11		230 c.c.== 69.000	6	10 ^e jour	
232	3					
233	12 1/2	2 ^e j.	50 c.c.== 15.000	3	13 ^e jour	Urée : 0,38.
237	5 1/2		200 c.c.== 60.000	7	14 ^e jour	
240	6 1/2	6 ^e j.	260 c.c.== 78.000	8		
241	6		150 c.c.== 45.000	7	14 ^e jour	
242	8 1/2	2 ^e j.	210 c.c.== 63.000	8	7 ^e jour	
<i>Février</i>						
246	6 1/2	2 ^e j.	360 c.c.== 108.000	8	9 ^e jour	
248	11		100 c.c.== 30.000	5	8 ^e jour	
250	9		210 c.c.== 63.000	7	9 ^e jour	
253	3	3 ^e j.	140 c.c.== 42.000	4	Erup. sér.	Vacciné 1-10, 15-10, 5-11 1930.

Observations N°	Age	Entré le .. jour de maladie	Doses en U. A.	Durée du traitement en jours	Accidents sériques au .. jour	OBSERVATIONS
254	9 1/2		120.000 en ville. 18.000 en ville.	3	Eruption sérique.	
258	11 1/2		80 c.c.=24.000 en v. 60 c.c.=18.000 en v.	3 3	10 ^e jour	
261	6	2 ^e j.	220 c.c.= 66.000	8		Avait reçu 1 injection d'ana- toxine il y a 8 jours. U. A. au c.c. : 1/60 le 10 ^e jour (RAMON).
263	4 1/2		270 c.c.= 81.000	8	5 ^e jour	
269	11	2 ^e j.	140 c.c.= 42.000	7	16 ^e jour	
272	10		320 c.c.= 96.000	8		
276	5		240 c.c.= 72.000	8	4 ^e jour	
277	6 1/2		80 c.c.= 24.000	4		
278	9 1/2		80 c.c.= 24.000	4		
<i>Mars</i>						
282	5 1/2		100 c.c.= 30.000	5		
284	11	2 ^e j.	100 c.c.= 30.000	5		Urée : 0,66, 0,74.
285	26 m.		130 c.c.= 39.000	7		
286	8		150 c.c.= 45.000	6	6 ^e jour	Urée : 0,47.
288	16 m.		70 c.c.= 21.000	3	4 ^e jour	
289	10 1/2		140 c.c.= 42.000	7	7 ^e jour	Urée : 0,52, 0,42.
293	5	2 ^e j.	130 c.c.= 39.000	8		Urée : 0,54, 0,80.
296	3		210 c.c.= 63.000	6	6 ^e jour	
298	6		80 c.c.= 24.000	5		Urée : 0,45.
299	3		100 c.c.= 30.000	5		
300	13		220 c.c.= 66.000	8		Urée : 0,60, 0,43.
307	6	2 ^e j.	170 c.c.= 51.000	7		Urée : 0,54.
311	7	2 ^e j.	150 c.c.= 45.000	7	Erup. sér.	Urée : 0,55, 0,44.
313	6		210 c.c.= 63.000	9	Erup. sér.	
314	4		120 c.c.= 36.000	5	7 ^e jour	Rougeole.
315	10		180 c.c.= 54.000	7	9 ^e jour	
<i>Avril</i>						
320	12 1/2	3 ^e j.	180 c.c.= 54.000	8	13 ^e jour	Urée : 0,47.
321	14	2 ^e j.	160 c.c.= 48.000	6	9 ^e jour	
323	4	1 ^{er} j.	230 c.c.= 69.000	6	3 ^e jour	
337	11		60 c.c.= 18.000	3	5 ^e jour	
339	6		180 c.c.= 54.000	6	Erup. sér.	
355			80 c.c.= 24.000	4	7 ^e jour	Diphthérie il y a 2 ans 1/2.

Observations N°	Age	Entré le .. jour de maladie	Doses en U. A.	Durée du traitement en jours	Accidents sériques au .. jour	OBSERVATIONS
<i>Mai</i>						
367	2	2 ^e j.	120 c.c.= 36.000	5	5 ^e jour	
379	4	3 ^e j.	90 c.c.= 27.000	6		
383	12	3 ^e j.	120 c.c.= 36.000	5	9 ^e jour	
385	7 1/2	2 ^e j.	100 c.c.= 30.000	5	5 ^e jour	Urée : 0,47.
386	3	2 ^e j.	60 c.c.= 18.000	3		
394	7		60 c.c.= 18.000	5		Urée : 0,38.
395	6 1/2		110 c.c.= 33.000			
401	9		270 c.c.= 81.000	7	Erup. sér.	
403	3		110 c.c.= 33.000	5	Erup. sér.	Rougeole.
415	3 1/2		130 c.c.= 39.000	5	Erup. sér.	Vacciné.
416	9		420 c.c.=126.000	10	Erup. sér.	
<i>Juin</i>						
429	4	2 ^e j.	120 c.c.= 36.000	5	7 ^e jour	
430	4 1/2	3 ^e j.	150 c.c.= 45.000	6	5 ^e jour	
433	12 1/2	2 ^e j.	90 c.c.= 27.000	5	7 ^e jour	
434	3		80 c.c.= 24.000	4	Erup. sér.	
449	10	5 ^e j.	130 c.c.= 39.000	7	8 ^e jour	
456	3		60 c.c.= 18.000	3	Erup. sér.	
472	8	5 ^e j.	110 c.c.= 33.000	5		
473	3		50 c.c.= 15.000	5		
(Service de M. PAPILLON.)						
<i>Juillet</i>						
12	8		160 c.c.= 48.000	5		
13	13 1/2	2 ^e j.	80 c.c.= 24.000	4	10 ^e jour	F. M. unilatérale.
15	9	3 ^e j.	230 c.c.= 69.000	5	11 ^e jour	
16	3	2 ^e j.	180 c.c.= 54.000	6	7 ^e jour	
19		1 ^{er} j.	380 c.c.=114.000	8		
24	11	2 ^e j.	120 c.c.= 36.000	6	9 ^e jour	
<i>Août</i>						
38	8	2 ^e j.	160 c.c.= 48.000	6	4 ^e jour	F. M. unilatérale.
Granvoux	8	5 ^e j.	20 c.c. en ville = 6.000, 10.000	1	6 ^e jour	Vacciné 27-4, 27-5, 28-6 1930.
50	7		140 c.c.= 42.000	5	5 ^e jour	
54	8 1/2	2 ^e j.	190 c.c.= 57.000	6	12 ^e jour	
63	4 1/2	4 ^e j.	180 c.c.= 54.000	5	11 ^e jour	
64	6	2 ^e j.	300 c.c.= 90.000	5		Urée : 0,65.
69	7	2 ^e j.	40 c.c.= 12.000	2	6 ^e jour	

Observations N°	Age	Entré le .. jour de maladie	Doses en U. A.	Durée du traitement en jours	Accidents sériques au .. jour	OBSERVATIONS
<i>Septemb.</i>						
74	4	2 ^e j.	200 c.c.= 60.000	5	8 ^e jour	
75	12		80 c.c.= 24.000	4	Erup. sér.	
77	12	3 ^e j.	140 c.c.= 42.000	5	8 ^e jour	
79	4		160 c.c.= 48.000	5		
83	3 1/2		100 c.c.= 30.000	3	Erup. sér.	
88	8		100 c.c.= 30.000	5	Erup. sér.	
89	29 m.		110 c.c.= 33.000	4		
94	3		60 c.c.= 18.000	2		
96	5		150 c.c.= 45.000	4		
98	14		140 c.c.= 42.000	5	Eruption sérique.	
<i>Octobre</i>						
122	3	5 ^e j.	130 c.c.= 39.000	4	7 ^e jour	
135	13		140 c.c.= 42.000	4		
<i>Novembre</i>						
143	3	4 ^e j.	20 c.c. en ville 80 c.c.= 30.000	3		
160	4 1/2	4 ^e j.	100 c.c.= 30.000	4	8 ^e jour	
163	4	3 ^e j.	130 c.c.= 39.000	5	9 ^e jour	
169	2	3 ^e j.	50 c.c.= 15.000	3		
176	7 1/2	3 ^e j.	200 c.c.= 60.000	5		Vacciné 30-4, 6-5, 20-5 1931.
<i>Décembre</i>						
184	10	4 ^e j.	200 c.c.= 60.000	5		Vacciné en 1928.
208	14 1/2	4 ^e j.	60 c.c.= 18.000	3	6 ^e jour	
213	2		30 c.c.= 9.000	3		Rougeole passée en diphtérie.
215	8	4 ^e j.	100 c.c.= 30.000	5	11 ^e jour	Vacciné.
218	8		100 c.c.= 30.000	5	9 ^e jour	
219	14	3 ^e j.	210 c.c.= 63.000	6		Vacciné. Schick + + + à l'entrée.
222	7 1/2		130 c.c.= 39.000	5	9 ^e jour	
<i>1932</i>						
<i>Janvier</i>						
230	4	4 ^e j.	160 c.c.= 48.000	4	7 ^e jour	
235	9		220 c.c.= 66.000	7		Vacciné en 1929.
239	10 m.		100 c.c.= 30.000	5	7 ^e jour	Angine et coryza.
244	5 1/2	1 ^{er} j.	180 c.c.= 54.000	5		Vacciné en 1928.
253	5 1/2		120 c.c.= 36.000	4	10 ^e jour	

Observations N°	Age	Entré le .. jour de maladie	Doses en U. A.	Durée du traitement en jours	Accidents sériques au .. jour	OBSERVATIONS
(Service de M. PAISSEAU.)						
1932						
Janvier						
256	6 1/2	2° j.	260 c.c.= 78.000	7	9° jour	Vacciné.
257	7 1/2	2° j.	140 c.c.= 42.000	5		
259	3 1/2		60 c.c.= 18.000	3		
260	2 1/2		50 c.c.= 15.000	2	10° jour	
Février						
290		2° j.	190 c.c.= 57.000	6	9° jour	Vacciné en 1929.
292	5	3° j.	140 c.c.= 42.000	6	10° jour	
297	9	3° j.	230 c.c.= 69.000	6	7° jour	
312	5 1/2	3° j.	160 c.c.= 48.000	5	7° jour	
318	7 1/2	4° j.	180 c.c.= 54.000	7	7° jour	Otite double le 13° jour.
321	20 m.	3° j.	80 c.c.= 24.000	5		
322	5 1/2		100 c.c.= 30.000	5		Passage à la salle Legroux p. complicat. pulmonaire.
325	3	5° j.	150 c.c.= 45.000	6		
Mars						
327	8	4° j.	260 c.c.= 78.000	6	10° jour	
331	2	3° j.	110 c.c.= 33.000	5		Angine unilatérale + coryza.
334		4° j.	180 c.c.= 54.000	7		
337	10	3° j.	160 c.c.= 48.000	5	9° jour	Vacciné en 1931.
338	2	5° j.	40 c.c.= 12.000	2		Angine unilatérale.
359	2	2° j.	20 c.c.= 6.000	2	17° jour	Angine très bénigne.
Mai						
399	10		140 c.c.= 42.000	5	9° jour	Vacciné en 1930.
401	7	5° j.	60 c.c.= 18.000	3	7° jour	Avait reçu 2 injections d'ana- toxine.
407	4	2° j.	70 c.c.= 21.000	3		
409			80 c.c.= 24.000	3		Vacciné en 1930-31.
413	4	2° j.	120 c.c.= 36.000	4	8° jour	
414	5	1 ^{er} j.	160 c.c.= 48.000	4	9° jour	Vacciné en 1931.
417	4	2° j.	140 c.c.= 42.000	5		
422	9	5° j.	80 c.c.= 24.000	3	12° jour	Vacciné en 1931.
427	8 1/2	5° j.	60 c.c.= 18.000	3		
433	4 1/2		50 c.c.= 15.000	3		
434	4 1/2	3° j.	60 c.c.= 18.000	3	10° jour	
436	14 m.		40 c.c.= 12.000	3		Coryza bilatéral.

Observations N°	Age	Entré le .. jour de maladie	Doses en U. A.	Durée du traitement en jours	Accidents sériques au .. jour	OBSERVATIONS
439	2 1/2	2 ^e j.	5.000 en ville 40 c.c.= 12.000	3		
<i>Juin</i>						
444	2		35 c.c.= 10.500	3	9 ^e jour	
453	6	4 ^e j.	120 c.c.= 36.000	5	9 ^e jour	Vacciné en 1929.
454	3 1/2		60 c.c.= 18.000	5		Reflexes rotuliens diminués.
458	9	4 ^e j.	230 c.c.= 69.000	5	7 ^e jour	
465	5	1 ^{er} j.	105 c.c.= 41.500	5		
470	8	3 ^e j.	60 c.c.= 18.000	3		
471	6		155 c.c.= 46.500	5	8 ^e jour	
472	6 1/2		45 c.c.= 13.500	3	16 ^e jour	Vacciné en 1930.
479	2 1/2	3 ^e j.	60 c.c.= 18.000	3	9 ^e jour	
481	10 1/2	4 ^e j.	110 c.c.= 33.000	5	7 ^e jour	Vacciné en 1931.
482	7		90 c.c.= 27.000	4		
487	4		45 c.c.= 13.500	3		Coryza.
<i>Juillet</i>						
489	7	4 ^e j.	110 c.c.= 33.000	4		
496	2	3 ^e j.	100 c.c.= 30.000	5		
497	2 1/2	2 ^e j.	40 c.c.= 12.000	3		
502	3	3 ^e j.	80 c.c.= 24.000	3	4 ^e jour	
504	10	4 ^e j.	270 c.c.= 81.000	7	7 ^e jour	
506	7		60 c.c.= 18.000	3		
507	4		100 c.c.= 30.000	3	9 ^e jour	
511	8	2 ^e j.	50 c.c.= 15.000	3		Vacciné.
513	5 1/2	4 ^e j.	110 c.c.= 33.000	3		Vacciné en 1930, 14 j. entre 1 ^{re} et 2 ^e inj. et 2 ^e et 3 ^e inj.
521	5 1/2		30 c.c.= 18.000	3	6 ^e jour	
524	9		70 c.c.= 21.000	4	12 ^e jour	
526	10	3 ^e j.	90 c.c.= 27.000	4	11 ^e jour	
527	6 1/2	4 ^e j.	100 c.c.= 30.000	3		2 inj. d'anatoxine en 1931.
529	7	3 ^e j.	60 c.c.= 18.000	3	7 ^e jour	
<i>Août</i>						
530	3	3 ^e j.	160 c.c.= 48.000	5		
534	3	4 ^e j.	150 c.c.= 45.000	5	7 ^e jour	Sorti au 13 ^e j. sur demande.
539	3 1/2		190 c.c.= 57.000	5	11 ^e jour	
541	6 1/2	6 ^e j.	270 c.c.= 81.000	5	19 ^e jour	Vacciné 26-5, 16-6, 30-6 1930. Urée : 0,64 au 5 ^e jour.
543	4 1/2		60 c.c.= 18.000	3	Erup. sér.	
545	3		50 c.c.= 15.000	3		

Observations N°	Age	Entré le .. jour de maladie	Doses en U. A.	Durée du traitement en jours	Accidents sériques au .. jour	OBSERVATIONS
548	12		70 c.c.= 21.000	2		
552	3 1/2	3 ^e j.	140 c.c.= 42.000	6	4 ^e jour	
553	7	2 ^e j.	200 c.c.= 60.000	6	9 ^e jour	
<i>Septemb.</i>						
559	3	1 ^{er} j.	50 c.c.= 15.000	2	3 ^e jour	10 c.c. Sérum I. P. préventif il y a 1 mois.
562	6		170 c.c.= 61.000	5	6 ^e jour	
565	2	6 ^e j.	90 c.c.= 27.000	5		
567	8	2 ^e j.	50 c.c.= 15.000	3	8 ^e jour	Vacciné 15-4, 29-4, 10-5 1927. Schick + le 4 ^e jour.
574	4	3 ^e j.	50 c.c.= 15.000	3		
576	6	5 ^e j.	180 c.c.= 54.000	5		Urée maxim. : 0,48 le 8 j.
580	5 1/2	5 ^e j.	190 c.c.= 57.000	5		Vacciné.
<i>Octobre</i>						
582	7		80 c.c.= 24.000	3	8 ^e jour	
583	10 1/2		150 c.c.= 45.000	5		Vomissement le 9 ^e jour.
588	3	4 ^e j.	60 c.c.= 18.000	3		
589	6 1/2	2 ^e j.	160 c.c.= 48.000	6	9 ^e jour	
592	3	1 ^{er} j.	80 c.c.= 24.000	4	9 ^e jour	
594	12 1/2	6 ^e j.	110 c.c.= 33.000	4	9 ^e jour	
596	6	2 ^e j.	100 c.c.= 30.000	4	7 ^e jour	
597	2	4 ^e j.	110 c.c.= 33.000	5	8 ^e jour	
600	12	1 ^{er} j.	90 c.c.= 27.000	4	11 ^e jour	
610	10 1/2	3 ^e j.	150 c.c.= 45.000	4	6 ^e jour	

RÉSULTATS.

Des observations résumées dans les tableaux ci-dessus, il nous semble qu'on peut déduire les points suivants :

Qu'il s'agisse du sérum ordinaire I. P. (262 cas) ou du sérum P. E. O. (190 cas), les résultats thérapeutiques nous ont paru absolument identiques : les fausses-membranes sont tombées en 2 ou 3 jours, l'état général s'est très rapidement amélioré. *L'efficacité du sérum P. E. O. s'est montrée aussi grande que celle du sérum ordinaire I. P.*

Les doses de sérum (1) injecté dans ces 452 cas peuvent être réparties en 4 groupes :

		Sérum P.E.O.	Sérum ord. I. P.
Doses très fortes..	90.000 à 150.000 U. A.		—
et plus.....		37	23
Doses fortes	50.000 à 90.000 U. A.	83	80
Doses moyennes. ..	25.000 à 50.000 U. A.	46	105
Doses faibles	5.000 à 25.000 U. A.	24	54
TOTAL.....		190	262

La très grande majorité de ces angines bénignes a été traitée *avant le quatrième jour*.

Quelques-unes cependant ont été soignées beaucoup plus tardivement — au 5^e, 6^e et même 8^e et 9^e jour.

Le début de l'angine a pu être précisé, autant qu'il est possible, dans un certain nombre de cas. C'est ainsi que le traitement a été commencé :

Avec le sérum P.E.O., sur 190 cas :

7 fois le 1 ^{er} jour	5 fois le 6 ^e jour
43 — 2 ^e —	2 — 7 ^e —
65 — 3 ^e —	2 — 8 ^e —
13 — 4 ^e —	2 — 9 ^e —
8 — 5 ^e —	

Avec le sérum ordinaire I. P., sur 262 cas :

10 fois le 1 ^{er} jour	15 — 5 ^e —
52 — 2 ^e —	4 fois le 6 ^e jour
42 — 3 ^e —	3 — 8 ^e —
24 — 4 ^e —	2 — 9 ^e —

Même soignées tardivement, toutes ces formes bénignes ont guéri, quelles que soient d'ailleurs les doses de sérum.

En effet, quelle que soit la quantité de sérum injectée, la guérison a été rapide, et nous n'avons jamais vu évoluer ultérieurement de troubles paralytiques, ni s'aggraver la maladie.

Aussi cette notion avait-elle incité M. R.-A. MARQUEZY à préconiser (*Acad. de Médecine*, 29 déc. 1931) dans les angines bénignes une dose très légère de sérum. Une *injection unique* (10.000 U. A.) lui paraît dans ces cas presque que toujours suffisante, surtout si elle a pu être faite très précocement.

D'ailleurs, cette posologie (injection unique) avait déjà été proposée par M. B. WEILL-HALLÉ en 1919. Elle vient d'être conseillée à nouveau par MM. DEBRÉ, RAMON et BERNARD à la suite de leurs remarquables travaux sur l'étude expérimentale de la diphtérie.

(1) Nous avons toujours titré notre posologie en unités anti-toxiques (U.A.) et non en centimètres cubes.

CHAPITRE II

Angines diphtériques graves

Nous résumons dans les tableaux ci-dessous les 80 cas d'angines diphtériques graves que nous avons pu suivre :

45 ont été traitées avec le sérum P. E. O.;
~~25~~
 35 avec le sérum ordinaire I. P.

1^{re} Groupe. — Angines graves traitées par le Sérum P. E. O.

Observations N°	Age	Entré le .. jour de maladie	Doses en U. A.	Durée du traitement en jours	Accidents sériques au .. jour	OBSERVATIONS
1930						
<i>Avril</i>						
372	5	3 ^e j.	110.000	6	6 ^e jour	Pas de paralysie.
<i>Mai</i>						
397	5	3 ^e j.	100.000	7	9 ^e jour	Pas de paralysie.
413	3	2 ^e j.	200.000	9	9 ^e jour	Pas de paralysie.
<i>Juin</i>						
433	9	4 ^e j.	100.000	5		Vacciné 7-6, 21-6, 6-7 1929 Schick + + à l'entrée. Pas de paralysie.
438	4 1/2		170.000	6	7 ^e jour	Pas de paralysie.
450	12	4 ^e j.	180.000	6		Pas de paralysie.
<i>Juillet</i>						
12	1 1/2	4 ^e j.	180.000	8		Pas de paralysie.
<i>Octobre</i>						
116	9	5 ^e j.	160.000	8		Paralysie second. du voile un mois après. Durée, 8 j.
<i>Novembre</i>						
124	6	3 ^e j.	150.000	8	12 ^e jour	Paralysie tardive au 30 ^e j.
1931						
<i>Mars</i>						
305	6 1/2	2 ^e j.	90.000	5		Urée : 1 gr. 06, 0,43 0/00. Pas de paralysie.
<i>Avril</i>						
334	9	4 ^e j.	105.000	5		Urée : 0,76. Pas de paralysie.
359	7	2 ^e j.	67.500	5		Urée : 0,66. Pas de paralysie.
<i>Juin</i>						
447	7	5 ^e j.	140.000	5		Vacciné antérieurement. Revient 1 mois après pour paralysie du voile.

Observations N°	Age	Entré le .. jour de maladie	Doses en U. A.	Durée du traitement en jours	Accidents sériques au .. jour	OBSERVATIONS
<i>Juillet</i>						
9	8	2° j.	70.000	5		Parésie légère du voile un mois après.
7	11	3° j.	130.000	5	9° jour	Paralysie légère du voile dès le début. Urée : 0,72.
14	7	6° j.	85.000	6	9° jour	Paralysie tardive du voile, 25° jour.
<i>Août</i>						
66	4	2° j.	35.000	5		Pas de paralysie.
<i>Septemb.</i>						
93	19 m.	3° j.	35.000	4	9° jour	Pas de paralysie. Urée : 0,45. Sorti le 30° j.
92	10	5° j.	55.000	5	7° jour	Urée : 0,72 (2° j.), 0,92 (7° j.). Pas de paralysie. Sorti le 25° jour.
<i>Octobre</i>						
105	6	6° j.	50.000	4		Paralysie du voile le 25° j. — de l'accommodation, — des membres inférieurs au 40° jour.
111	2	2° j.	30.000	4	7° jour	Paralysie tardive, 1 m. après.
131	6	3° j.	30.000	3		Paralysie du voile au 20° j. traitée par sérum ordinaire I.P., 60.000 U.A. Strychnine.
118	6		60.000 + 60 c.c. anti-gg.	3		Vacciné 27-3, 10-4, 24,4 1929. Pas de paralysie. Sorti le 27° jour.
126	9	6° j.	70.000	2		Pas de paralysie. Pouls 92, petit, mal frappé, bruits du cœur assourdis. Sorti le 35° jour.
134	7	6° j.	50.000	5		Paralysie du voile au 20° j.
<i>Novembre</i>						
166	10	3° j.	60.000	5	9° jour	Pas de paralysie.
170	7 1/2	3° j.	95.000	5	6° jour	Paralysie du voile au 10° j.
<i>Décembre</i>						
206		4° j.	70.000	6		Paralysie du voile au 20° j., traitée au sérum ordinaire I.P.
211	4	9° j.	110.000	10		Paralysie précoce du voile le 6° jour, traitée par 48.000 U.A. de sérum ordin. I.P. Guéri le 34° jour.
228	7	3° j.	95.000	6		Vacciné 15-10, 12-11, 2-12 1930. Pas de paralysie..
<i>1932</i>						
<i>Janvier</i>						
252	13	4° j.	60.000	10		Gorge détergée le 6° jour. Paralysie du voile au 6° j.

Observations N°	Age	Entré le .. jour de maladie	Doses en U. A.	Durée du traitement en jours	Accidents sériques au .. jour	OBSERVATIONS
276 <i>Février</i>	2	7 ^e j.	120.000	8	9 ^e jour	Parésie légère du voile 1 m. après.
299	9 1/2	5 ^e j.	140.000	7		Parésie légère du voile le 23 jour. Reprise du sérum 100.000 U.A. en 10 jours
319	2		80.000	6	11 ^e jour	Sorti le 27 ^e jour sur sa demande. Revient 15 j. après pour paralysies oculaire, vélopalatine, polynévrite des membres inférieurs. traitées avec 20.000 U.A. en 3 jours, strychnine, etc. MORT. Syncope le 3 ^e jour.
<i>Mars</i> 326	6 1/2	3 ^e j.	185.000	8	5 ^e jour	Vacciné en 1929. Albumine : traces. Urée : 0,40. Pas de paralysie.
352	8 1/2		90.000	4	9 ^e jour	Vacciné en 1929. Paralysie vélopalatine le 4 ^e jour.
<i>Avril</i> 381	2		50.000	4	6 ^e jour	Urée : 0,47. Albumine : 0,25. Pas de paralysie.
<i>Mai</i> 403	7 1/2	2 ^e j.	75.000	5	7 ^e jour	Vacciné en 1931. Album. : 0. Urée : 0,48. Paralysie légère du voile au 6 ^e jour.
411	8	4 ^e j.	50.000	3		Opéré il y a 8 j. des végétations. Vacciné en 1930. Pâleur, asthénie. Au 10 ^e jour, paralysie du voile.
425	7	7 ^e j.	115.000	6	8 ^e jour	Paralysie vélo-palatine précoce. Urée Mx: 0,54 au 5 ^e j. Guérison.
<i>Juillet</i> 516	15 m.	4 ^e j.	45.000	4	8 ^e jour	Angine grave+coryza, jetage. 3 ^e semaine : Paralysie vélopalatine non traitée par le sérum. Guérison 15 jours après.
492	5		190.000	15	6 ^e jour	Paralysie du voile au 7 ^e j. Albumine : traces. Urée : 1 gr. 08 le 21 ^e j. Galop. pâleur. Pas de syndrome secondaire. Sorti sur demande au 12 ^e jour.
<i>Août</i> 536	6		120.000	6	11 ^e jour	Avait reçu en 1932, 2 injections d'anatoxine. F. pseudo-phlegmonéuse. Urée : 0,45 au 3 ^e jour. Paralysie du voile le 30 ^e j. Reprise du sérum le 48 ^e j. : 60.000 U.A. sér. ordin. I.P. en 10 j. Urée au 48 ^e j. : 0,60. Sorti à la 13 ^e semaine.
572	4 1/2		80.000	6	Eruption sérique.	Vacciné. Paralysie du voile précoce.
<i>Septemb.</i> 581	2 1/2	3 ^e j.	80.000	5	Erup. sér.	Paralysie vélopalatine préc.

2^e Groupe. — 35 Angines graves traitées avec du Sérum ordinaire I P.

Observations N°	Age	Entré le .. jour de maladie	Doses en U. A.	Durée du traitement en jours	Accidents sériques au .. jour	OB-SERVATIONS
1930						
<i>Juin</i> 468	13	3 ^e j.	380 c.c.=105.000	8	9 ^e jour	Paralysie du voile. 3.000 U.A. sérum ordin. I.P.
<i>Juillet</i> 31	6	3 ^e j.	360 c.c.=108.000	9	8 ^e jour	Paralysie du voile sans trou- bles cardiaques.
32	3 1/2	6 ^e j.	250 c.c.= 75.000	8		Paralysie du voile.
33	8	2 ^e j.	580 c.c.=174.000	14		Paralysie du voile au 8 ^e jour.
<i>Septemb.</i> 98	11		470 c.c.=141.000	8		Paralysie du voile un mois après une 2 ^e série de sérum, 48.000 U.A. en 8 jours. Sorti un mois après.
76	4		410 c.c.=123.000	9	7 ^e jour	Urée : 0,63. Albumine : 12 gr. disparue en 6 jours.
<i>Octobre</i> 100	4	4 ^e j.	290 c.c.= 87.000	8		Pas de paralysie.
<i>Décembre</i> 189	10		480 c.c.=144.000	8	5 ^e jour	Pas de paralysie.
1931						
<i>Février</i> 259	7		260 c.c.= 78.000			Vacciné 13-12 1930; 4-1, 25-1 1931. Paralysie précoce du voile au 11 ^e jour. Sorti guéri 1 mois 1/2 après. U.A. dans le sérum sanguin. au c.c. : 1/60 le 40 ^e jour (RAMON).
273	10		400 c.c.=120.000	9	8 ^e jour	Albumine max. : 8 gr. Urée : 0,40. Paralysie du voile au 8 ^e j. Quelques rares extrasys- toles vers le 32 ^e jour.
<i>Juin</i> 428	5		220 c.c.= 66.000	8	12 ^e jour	Paralysie légère du voile au 10 ^e jour.
<i>Juillet</i> 8	10 1/2	9 ^e j.	160 c.c.= 48.000	10		Paralysie du voile au 15 ^e j. traitée par 60.000 U.A. de sérum ord. I.P. Urée : 0,40.
<i>Août</i> 33	4	3 ^e j.	110 c.c.= 33.000	4		Paralysie du voile au 17 ^e j.
53	14		270 c.c.= 81.000	8	14 ^e jour	Urée : 0,70 le 4 ^e jour. Paralysie légère du voile au 18 ^e jour.
<i>Décembre</i> 223	11	2 ^e j.	140 c.c.= 42.000	5	8 ^e jour	Paralysie du voile au 20 ^e j. 90.000 U.A. sérum ordin. I.P.

Observations N°	Age	Entré le .. jour de maladie	Doses en U. A.	Durée du traitement en jours	Accidents sériques au .. jour	OBSERVATIONS
227	9	3° j.	420 c.c.=126.000	11		Paralysie précoce du voile. Paralysie oculaire tardive 1 mois après.
1932						
Janvier						
273	8		20 c.c. en v.=6.000 260 c.c.= 48.000	8	9° jour	Paralysie du voile 1 m. après.
283	11	4° j.	380 c.c.=114.000	10	14° jour	Paralysie du voile au 19° j.
Février						
298	11	3° j.	450 c.c.=135.000	16	6° jour	Paralysie du voile au 10° j. Guéri le 45° jour.
324	2	4° j.	60 c.c.= 18.000	5	3° et 8°	Sorti au bout d'un mois. 10 jours après sortie revient pour paralysie, traité par : 43.500 U.A. sérum ordin. I.P. en 11 jours. Sorti guéri le 20° jour.
Mars						
335	5	5° j.	250 c.c.= 75.000	5	9° jour	Paralysie du voile au 10° j.
346	5	4° j.	340 c.c.=102.000	6		Vacciné en 1931. Paralysie légère du voile.
Avril						
388	8		180 c.c.= 54.000	5	11° jour	Paralysie du voile au 8° j. Album.: traces. Urée : 0,54, 0,66, 0,54, 0,33. Sorti sur demande au 23° j. Réflexes tendineux des mem- bres inférieurs diminués.
Mai						
432	7	9° j.	260 c.c.= 78.000	5	9° jour	Paralysie vélopalatine pré- coce. Paralysie du thyroarythéno- ïdien interne le 10° jour. Urée : 0,48.
Juin						
456	5	2° j.	150 c.c.= 45.000	6		Pas de paralysie. A reçu une injection d'ana- toxine il y a 3 mois. Urée : 0,60, 0,47, 0,40. Sorti sur demande le 20° j.
Juillet						
499	6	3° j.	280 c.c.= 84.000	8		Paralysie du voile au 30° j. Urée : 0,74. Sorti sur demande le 50° j.
501	8 1/2	5° j.	Sérum en ville + 190 c.c.=57.000	6		Croup léger. Urée : 0,45. Paralysie du voile au 17° j. 62 jours d'hospitalisation.
514	3 1/2	4° j.	370 c.c.=101.000	12	10° jour	Urée : 0,75. Pas de paralysie.
520	7	4° j.	300 c.c.= 90.000	4		Bien vacciné en 1929. Urée : 0,84. Paralysie vélopalatine au 11° jour. 44 jours d'hospitalisation.
522	3	3° j.	180 c.c.= 54.000	6		Pas de paralysie.
528	10 1/2	5° j.	280 c.c.= 84.000	6	13° jour	Urée : 0,48. Paralysie légère du voile au 3° jour.

Observations N°	Age	Entré le .. jour de maladie	Doses en U. A.	Durée du traitement en jours	Accidents sériques au .. jour	OBSERVATIONS
<i>Août</i> 531	22 m.		630 c.c.=189.000 + 120 c.c. antig.	8	8° jour ++ Arthralgies	F. pseudo-phlegmoneuse. Paralysie marquée vélopala- tine au 3° jour. Paralysie des membres infé- rieurs au 30° jour. Guéri.
<i>Septemb.</i> 569	6	2° j.	260 c.c.= 78.000	7	9° jour	Urée max.: 0,66 au 3° jour. Paralysie légère du voile au 11° jour. Un vomissement au 16° jour (Urée : 0,29). Sorti guéri le 61° jour.
575	3 1/2	5° j.	220 c.c.= 66.000	11	36° jour	Paralysie vélopalatine le 6° j. Urée : 0,43. Sorti guéri le 75° jour.
<i>Octobre</i> 603	7 1/2	3° j.	240 c.c.= 72.000	5	11° jour	Paralysie du voile au 12° j. Br. de galop; foie +++. Sorti guéri la 6° semaine.

RÉSULTATS.

Nous avons donc pu traiter 80 cas de diphtéries graves :

45 cas reçurent du sérum P. E. O.;

35 cas reçurent du sérum ordinaire I. P.

Les doses injectées peuvent se grouper ainsi :

	Sérum P. E. O.			Sérum ordinaire I. P.		
	Cas traités	Paralys.	Morts	Cas traités	Paralys.	Morts
<i>Doses très fortes :</i>						
100.000 U.A. en 5 à 6 j.	19	10	0	13	10	0
<i>Doses fortes :</i>						
50.000 U.A. en 5 jours.	21	13	1	16	14	0
<i>Doses moyennes :</i>						
50.000 U.A. en 3 ou 4 j.	5	3	0	6	5	0
	45	26	1	35	29	

Au total.. Avec le sérum P.E.O. : 45 cas, 26 paralysies, 1 mort.
— Avec le sérum ordin. I.P. : 35 cas, 29 paralysies.

Ici encore, les résultats nous ont paru comparables, que les malades aient reçu du sérum purifié par E.-O. ou du sérum ordinaire I. P.

La chute des fausses-membranes a été habituellement obtenue en 3 jours. Au bout d'une semaine le malade paraissait complètement guéri.

Par contre, du 10^e au 30^e jour, nous avons vu fréquemment survenir des *phénomènes paralytiques*, le plus souvent paralysie vélopalatine, parfois paralysie oculaire avec polynévrite des membres inférieurs.

Sur les 45 cas traités par le sérum P. E. O., 26 malades présentèrent des paralysies, et sur les 35 cas traités par le sérum ordinaire I. P., 29 malades en présentèrent également, soit une proportion globale de : *55 paralysies pour 80 cas*.

Ce pourcentage considérable de paralysies apparaît à peu près identique pour les deux groupes de malades soignés avec l'un et l'autre sérums.

Sans vouloir tirer avantage des chiffres de cette statistique — difficilement comparables en raison du nombre trop restreint des cas — on peut affirmer que le *sérum antidiphtérique P. E. O. présente, dans les angines graves, une valeur thérapeutique au moins aussi grande que celle du sérum ordinaire I. P.*

De plus, le tableau ci-dessus montre que dans *les angines graves, malgré l'importance des doses de sérum employées :*

doses très fortes : 100.000 U. A. en 5 et 6 jours,

et fortes : 50.000 U. A. en 5 jours,

les troubles paralytiques n'en sont pas moins apparus secondairement (1).

L'influence de la sérothérapie, telle qu'elle a été pratiquée, qu'il s'agisse du sérum P. E. O. ou du sérum ordinaire I. P., ne peut donc arrêter l'évolution des phénomènes toxiques. Comme y insistent tous les auteurs, leur prophylaxie réside avant tout *dans la précocité du traitement*.

La statistique ci-dessous montre, en effet, que le traitement de ces angines graves, où le pouvoir pathogène essentiel du bacille est sans doute très élevé, doit être extrêmement précoce : *avant même le deuxième jour*, puisque 29 fois sur 61 cas, où le début put être précisé, les paralysies apparurent malgré une sérothérapie instituée le 2^e ou le 3^e jour.

(1) Sur ces 80 observations d'angine grave, nous n'avons eu à déplorer qu'un seul cas mortel, ce fut celui d'un enfant de 2 ans (Observation 319, février 1932), enfant traité très tardivement, la date du début n'ayant pas été précisée. L'angine fut traitée par 80.000 U. A. de sérum P. E. O. en 6 jours. Sorti le 27^e jour, sur demande, il revint 15 jours après sa sortie avec des phénomènes paralytiques généralisés et malgré le sérum à nouveau injecté et le traitement habituel, il mourut de syncope 3 jours après sa nouvelle rentrée à l'hôpital.

Dans 61 cas seulement sur 80, le début du traitement a pu être précisé.

37 cas traités au *Sérum P. E. O.* :

7 fois le 2 ^e jour	4 fois le 6 ^e jour
11 — 3 ^e —	2 — 7 ^e —
8 — 4 ^e —	1 — 9 ^e —
4 — 5 ^e —	

24 cas traités au *Sérum ordinaire I. P.* :

3 fois le 2 ^e jour	4 fois le 5 ^e jour
8 — 3 ^e —	1 — 6 ^e —
6 — 4 ^e —	2 — 9 ^e —

Ces faits cliniques viennent démontrer à nouveau combien l'efficacité du sérum antidiphthérique est *avant tout préventive* (E. ROUX).

Les paralysies secondaires, si nombreuses qu'elles aient été au décours des angines graves n'ont cependant pas été constantes (55/80). Il nous sera permis de remarquer que les 25 malades atteints d'angine grave sans phénomènes paralytiques avaient reçu presque tous (19 cas) du sérum P. E. O.

SÉRUM P. E. O. (19 cas).

Observation N ^o	Début du traitement	Doses injectées
372	3 ^e jour	110.000 U. A.
397	3 ^e —	100.000 —
413	2 ^e —	200.000 —
433	4 ^e —	100.000 —
438	—	170.000 —
450	4 ^e —	180.000 —
12	4 ^e —	180.000 —
305	2 ^e —	90.000 —
334	4 ^e —	105.000 —
359	2 ^e jour	67.500 U. A.
66	2 ^e —	35.000 —
92	5 ^e —	55.000 —
93	3 ^e —	30.000 —
118	—	60.000 —
126	6 ^e —	70.000 —
166	3 ^e —	60.000 —
228	3 ^e —	95.000 —
326	3 ^e —	185.000 —
381	—	50.000 —

SÉRUM I. P. (6 cas).

76	— jour	123.000 U. A.
100	4 ^e —	87.000 —
189	—	144.000 —
456	2 ^e —	45.000 —
514	4 ^e —	101.000 —
522	3 ^e —	54.000 —

Cette statistique est trop peu importante pour autoriser des déductions définitives; elle permet cependant de conclure *que l'efficacité du sérum antidiphthérique purifié par électro-osmose, dans les angines graves, est au moins aussi grande que celle du sérum habituellement employé.*

CHAPITRE III

Angines malignes.

Comme nous l'avons rappelé au début, nous avons différencié les angines malignes en : *angines malignes communes* et *angines malignes hypertoxiques*.

A) ANGINES MALIGNES COMMUNES.

Nous avons traité : 52 *angines communes* (1) :

24 cas avec le sérum P. E. O.;

28 cas avec le sérum ordinaire I. P.

1^{er} Groupe. — 24 Angines malignes communes traitées avec le Sérum P. E. O.

Observations N°	Age	Entré le .. jour de maladie	Doses en U. A.	Durée du traitement en jours	Accidents sériques au .. jour	OBSERVATIONS
1930						
<i>Avril</i>						
363	5 1/2	3 ^e j.	100.000	6	8 ^e jour	<i>Paralysie du voile</i> et des membres infér. au 16 ^e jour. Rougeole 15 j. après le début de la diphtérie.
<i>Mai</i>						
390	9	3 ^e j.	70.000	6		<i>Paralysie oculaire</i> un mois après sortie de l'hôpital, traitée au sérum ordin. I.P.
420	7	4 ^e j.	100.000	7	9 ^e jour	<i>Paralysie du voile</i> au 21 ^e j., traitée au sérum ordin. I.P. (10 jours, 6.000 U.A.). Sorti guéri 2 mois après.
441	4	3 ^e j.	290.000 + 120 c.c. antig.	8	8 ^e jour	<i>Paralysie du voile</i> au 6 ^e jour. Cœur rapide. Foie normal. Albumine : traces.
473	3 1/2	4 ^e j.	270.000	10	8 ^e jour	<i>Paralysie du voile</i> au 6 ^e jour. Sorti sur demande au 10 ^e j.
481	2 1/2	2 ^e j.	120.000	5		Sorti sur demande le 5 ^e j. avec température à 39 ^e . Etat général très mauvais.
<i>Août</i>						
57	3	4 ^e j.	190.000	8	5 ^e jour	<i>Paralysie légère vélopalatine</i> , précoce. Sorti sur demande au 20 ^e j. Pâleur. Pouls rapide.
<i>Octobre</i>						
119	13 m.	5 ^e j.	210.000	8	7 ^e jour	Hémorragies. <i>Paralysie du voile</i> au 9 ^e j. Pouls rapide. Foie paraît normal. Pâleur.

(1) Tous ces malades atteints d'angines malignes communes ont reçu, en plus du Sérum Antidiphtérique, le traitement habituel : Ouabaine, Strychnine, Extrait surrénal, transfusion fréquemment.

Observations N°	Age	Entrée le ... jour de maladie	Doses en U. A.	Durée du traitement en jours	Accidents sériques au . jour	OBSERVATIONS
<i>Novembre</i>						
144	12	4° j.	430.000	10	6° jour	Urée : 0,63. Album. : + +. <i>Paralysie précoce du voile</i> au 32° j. Troubles cardia- ques. Guérison en 2 mois.
145	5 1/2	3° j.	70.000	8		Urée : 0,95. <i>Paralysie précoce des mem- bres inférieurs.</i> Sorti sur demande au 8° jour.
<i>Décembre</i>						
165	4	4° j.	170.000	7		Asthénie. Pâleur. <i>Paralysie du voile</i> le 15° j.
<i>1931</i>						
<i>Mars</i>						
303	3		60.000	5		Urée : 0,54. <i>Paralysie du voile</i> le 24° j. Rougeole. Otite. Broncho- pneumonie.
<i>Mai</i>						
410	6	3° j.	210.000	8	8° jour	Vacciné 29-11 1930; 10-1, 21-1 1931. Schick : + + à l'entrée. Au 12° j. : <i>Paralysie du voile</i> avec SYNDROME SECONDAIRE. Urée : 0,43. Foie : + + +. Troubles cardiaques : ex- trasystoles. Au 12° j. U.A. au c.c. : 1/30.
411		3° j.	250.000	9		Vacciné 11-2, 15-2, 11-3 1931. Schick : + + à l'entrée. Urée : 1 gr., puis 0,73. 6° j. : <i>Paralysie du voile.</i> 10° j. : SYNDROME SECONDAIRE.
<i>Juin</i>						
427	4	5° j.	80.000	5		<i>Paralysie du voile</i> au 19° j. avec SYNDROME SECONDAIRE par 3 fois : 1° le 19° jour; 2° le 28° jour; 3° le 45° jour. <i>Paralysie des membres infér.</i> Sorti guéri le 60° jour.
436	4	4° j.	130.000	5		Hépatomégalie. Pouls : 120. Urée : 0,22. N'a pas fait de paralysie. Sorti sur sa demande le 25° j. Revenu pour électrocardio- gramme. Electrocardiogramme anor- mal.
442	5	4° j.	110.000	6	7° jour	Urée : 0,81, puis 0,74. 10° j. : Foie gros. Cœur : ébauche de galop. Souffle présystolique. Pouls : régulier. 25° j. : <i>Paralysie du voile.</i> SYNDROME SECONDAIRE : Foie augmenté. Galop, tachycar- die. 1 ^{er} bruit assourdi. Electroc. : anomalies. 45° j. : <i>Paralysie marquée.</i> Reprise du sérum : 60.000 U.A. Roux en 10 jours.

Observations N°	Age	Entré le .. jour de maladie	Doses en U. A.	Durée du traitement en jours	Accidents sériques au .. jour	OBSERVATIONS
<i>Juillet</i> 3	8	4 ^e j.	100.000	7	10 ^e jour	25 ^e j. : <i>Paralysie du voile</i> , traitée par 60.000 U.A. 35 ^e j. : <i>Paralysie oculaire</i> . Sorti guéri au 59 jour.
<i>Août</i> 41	6	2 ^e j.	90.000	5	7 ^e jour	Urée : 0,80. Pouls : irrégul., rapide, 180. Electro : anomalie. Foie légèrement débordant. 20 ^e j. : <i>Paralysie légère du</i> <i>voile</i> . Extrasystoles. Electro : anomalies.
<i>Septemb.</i> 100	5	5 ^e j.	50.000	3	7 ^e jour	Tachycardie. Cœur : bruits assourdis. 32 ^e j. : <i>Paralysie du voile et</i> <i>des membres inférieurs</i> . 60.000 U.A. en 10 jours. Strychnine. Electro : anomalie.
<i>Novembre</i> 173	9	4 ^e j.	154.000 +80 c.c. antig.	7	9 ^e jour	Pâleur + + +. Asthénie. Tachycardie. Bruits du cœur assourdis (Strychnine, digi- taline dès le début). 35 ^e jour : <i>Paralysie du voile</i> traitée av. sér., 170.000 U.A.
<i>1932</i> <i>Mars</i> 336	6	6 ^e j.	125.000	7	8 ^e jour	Au 8 ^e j. : <i>Paralysie du voile</i> . Urée : 0,42. Au 30 ^e j. : <i>Paralysie oculaire</i> et polynévrite des mem- bres inférieurs. Urée : 1 gr. 80. Pas de syndrome secondaire. Guérison.
354	4	5 ^e j.	70.000	4		SYNDROME SECONDAIRE PRÉ- COCE. Au 6 jour : Paralysie vélopalatine. Vomissement. Tachycardie, hypotens. Urée : Max., 1,51 au 7 ^e j. Polynévrite des membres inférieurs. Au 23 ^e j. : <i>Paralysie oculaire</i> . Strabisme interne. Sorti guéri le 58 ^e jour. Per- sistance de la polynévrite des membres inférieurs. Autres paralysies guéries.
<i>Avril</i> 573	10	7 ^e j.	110.000	6	7 ^e jour	6 ^e j. : SYNDROME SECONDAIRE (vomissements, asthénie, anémie, arythmie). 8 ^e j. : Urée Max., 1 gr. 51. 9 ^e j. : <i>Paralysie vélopalatine</i> <i>accusée</i> . 13 ^e j. : <i>Polynévrite des mem-</i> <i>bres inférieurs</i> . 21 ^e j. : Reprise du sérum de- vant accroissement paraly- sies. 90.000 P.E.O. en 9 j. 42 ^e j. : <i>Paralysie oculaire</i> . Sérum de convalescent : 3 c.c., puis 5 c.c. Erupt. sér. le lendemain. 58 ^e j. : Guérison des paralys. 70 ^e j. : Sorti guéri.

2^e Groupe. — Angines malignes communes traitées avec le Sérum ordinaire I. P.

Observations N ^o	Age	Entré le .. jour de maladie	Doses en U. A.	Durée du traitement en jours	Accidents sériques au .. jour	OBSERVATIONS
<i>1930</i>						
<i>Juillet</i>						
1	7	4 ^e j.	520 c.c.=156.000	3		4 ^e j. : <i>Paralysie précoce du voile</i> , puis <i>Paralysies oculaire</i> , membres inférieurs. Troubles cardiaques.
<i>Septemb.</i>						
96	11		200 c.c.= 60.000	10		10 ^e j : SYNDROME SECONDAIRE. Angine en régression datant de 15 j. Avait reçu 90.000 U.A. de sérum ordin. I.P. 8 jours après début angine, <i>Paralysie du voile</i> . 30 ^e j. : <i>Paralysie des membres inférieurs</i> avec troubles cardiaques. SYNDROME SECONDAIRE. Sorti guéri.
<i>Octobre</i>						
113	5 1/2	2 ^e j.	410 c.c.=123.000	7	24 ^e jour	<i>Paralysie tardive du voile</i> au 36 ^e jour.
<i>Novembre</i>						
143	4	6 ^e j.	520 c.c.=156.000	14		A l'entrée : Tachycardie, foie gros. Urée sanguine : 1 gr. 40. 10 ^e j. : <i>Paralysie du voile</i> . Polynévrite des membres inférieurs. Sorti 2 mois après, guéri.
176	4 1/2	3 ^e j.	620 c.c.=185.000	8		A l'entrée : Hémorragies, Pouls mal frappé. Foie : +++. Au 7 ^e j. : <i>Paralysie du voile</i> . 1 vomissement. Tr. cardiaques. Urée : 1 gr. 0/00, 0 gr. 75 0/0. SYNDROME SECONDAIRE. Au 30 ^e j. : NOUVEAU SYNDROME SECONDAIRE. - Paralysie du voile et des membres inf. Galop; foie gros. Guérison.
194	4		400 c.c.=120.000	8	Eruption sérique.	12 ^e j. : <i>Paralysie du voile</i> avec SYNDROME SECONDAIRE : galop; foie ++; nausées; urée : 0,54; albumine : 2 grammes. Au 22 ^e j. : NOUVEAU SYNDROME SECONDAIRE : galop; albumine : 1 gr. 50. Injection : sang, 120 c.c., en 6 jours; ouabaine. Légère paralysie de l'accommodation.

Observations N°	Age	Entré le ... jour de maladie	Doses en U. A.	Durée du traitement en jours	Accidents sériques au .. jour	OBSERVATIONS
<i>Novembre</i> 195	9	3° j.	500 c.c.=150.000	11		5° j. : <i>Paralysie du voile.</i> 10° j. : Urée : 1 gr. 20. 20° j. : SYNDROME SECONDAIRE. Galop; foie ++; 1 vomissement. 30° j. : Urée : 0,48. Sorti guéri 2 mois après son entrée.
<i>1931</i> <i>Janvier</i> 213	5	5° j.	380 c.c.=114.000	7	16° jour	Foie gros. Tachycardie, pas de galop. 30° j. : <i>Paralysies du voile, oculaire, avec polynévrite des membres inférieurs.</i> Sorti sur demande au 10° j.
223	4	4° j.	240 c.c.= 72.000	6		Dès les premiers jours : <i>Paralysie du voile.</i> Urée : 1 gr. 08 le 3° jour.
226	7	4° j.	740 c.c.=222.000	14		8° j. : SYNDROME SECONDAIRE. 14° j. : Urée : 1 gr. 20. 26° j. : Urée : 0,40. Sorti 2 m. apr. l'entrée, guéri.
<i>Février</i> 259	7		320 c.c.= 96.000	9		Vacciné. Schick +++ à l'entrée. Au 5 j. : <i>Paralysie du voile.</i> Sorti sur sa demande au 3° j.
275	2		150 c.c.= 45.000	3		Au 8° j. : <i>Paralysies du voile et de l'accommodation.</i>
274	13	3° j.	420 c.c.=126.000	9	4° jour	5° j. : Urée : 0,90. Foie augmenté. 1 vomissement. Arythmie, extrasystoles. Electro : anormal. SYNDROME SECONDAIRE. 13° j. : Urée : 1 gr. 15° j. : Arythmie complète, galop ++. Pâleur extrême. 28° j. : <i>Paralysie du voile et des membres inférieurs.</i> 32° j. : SYNDROME SECONDAIRE. 1 vomissement, extrasystoles, foie gros. 40° j. : <i>Paralysie oculaire.</i> 45° j. : SYNDROME SECONDAIRE. 1 vomissement. Tachycardie, extrasystoles, asthénie, pâleur marquée. Sorti 3 mois après entrée. Encore paralysé des membres inférieurs,
<i>Mai</i> 416	9	6° j.	340 c.c.=120.000 + 10 c.c. sang.	11	6° jour	6° j. : <i>Paralysie du voile.</i> 30° j. : SYNDROME SECONDAIRE. Etat général très mauvais. 1 vomissement. Tachycardie. Extrasystoles. Pâleur ++. Asthénie. 33° j. : Urée : 0,66. 47° j. : NOUVEAU SYNDROME SECONDAIRE. 1 vomissement. 60° j. : Persistance de la paralysie du voile.
<i>Juillet</i> 17	6		80 c.c. en ville 320 c.c. en ville soit 120.000 U.A.	14	25° jour	

Observations N°	Age	Entré le .. jour de maladie	Doses en U. A.	Durée du traitement en jours	Accidents sériques au .. jour	OBSERVATIONS
<i>Août</i> 62	4	6 ^e j.	210 c.c.= 63.000	5	8 ^e jour	Au 6 ^e j. : <i>Paralysie du voile.</i> Electro : anomalie.
<i>Septemb.</i> 71	7	4 ^e j.	1000 c.c.=300.000	8		5 ^e j. : SYNDROME SECONDAIRE avec <i>Paralysie du voile.</i> Pâleur ++, foie débordant, extrasystoles, <i>nausées.</i> 6 ^e j. ^e : 1 vomissement. SYNDROME SECONDAIRE. Bruit de galop. 8 ^e j. : 1 vomissement. <i>Paralysie des membres inférieurs.</i> 20 ^e j. : Galop; foie gros. <i>Paralysie oculaire.</i> Albumine : Max., 2 gr. Urée : 0,63, puis 0,47. Electro : quelques anomal. <i>Guérison.</i>
<i>Octobre</i> 112	14		220 c.c.= 66.000	4	Arthralgies	7 ^e j. : <i>Paralysie du voile</i> traitée par 60.000 U.A. sérum I.P. en 10 jours. 15 ^e j. : Urée : 1 gr. 08.
217	8 1/2	4 ^e j.	600 c.c.=180.000 + 100 c.c. antigg.	16		6 ^e j. : <i>Paralysie du voile.</i> 8 ^e j. : SYNDROME SECONDAIRE. 1 mois 1/2 après : <i>Paralysie</i> du voile traitée par 100.000 U.A. P.E.O. Sorti guéri 2 mois après.
<i>1932</i> <i>Janvier</i> 269	21 m.	4 ^e j.	290 c.c.= 87.000	10		7 ^e j. : SYNDROME SECONDAIRE. Vomissement. 10 ^e j. : <i>Paralysie du voile.</i> 11 ^e j. : Vomissement. 33 ^e j. : Accentuation de la paralysie du voile. Reprise du sérum I.P., 48.000 U.A. en 8 jours. 41 ^e j. : <i>Reprise vomissements.</i> 42 ^e j. : Urée : 0,72. <i>Mort le 42^e jour. Syncope.</i>
314	12	3 ^e j.	600 c.c.=180.000	11	10 ^e jour	Dès les premiers jours : SYNDROME SECONDAIRE. 2 ^e j. : Vomissement. Urée : 2 gr. 34. Ouabaine. Transfusion sanguine, puis <i>Paralysie oculaire</i> et des <i>membres inférieurs.</i> Ouabaine. Transfusion. 6 ^e j. : Urée : 2 gr. 80. 7 ^e j. : Vomissement. 10 ^e j. : Vomissement. Galop. <i>Syncope.</i> 11 ^e j. : Urée : 1 gr. 08. 12 ^e j. : Tachycardie. 16 ^e j. : Vomissement. Urée : 1 gr. 35. 20 ^e j. : Vomissement. Urée : 0,27. <i>Sorti GUÉRI.</i>

Observations N°	Âge	Entré le .. jour de maladie	Doses en U. A.	Durée du traitement en jours	Accidents sériques au .. jour	OBSERVATIONS
<i>Mars</i> 330	11	6 ^e j.	910 c.c.=275.000	18	5 ^e jour	2 ^e j. : <i>Paralysie vélopalatine.</i> 3 ^e j. : Albumine : traces. Urée max. : 0,60. Hémorra- gies gingivales. Otite. Mas- toidite. Opérée le 16 ^e jour. Sorti sur demande le 48 j. Pâleur. Paralysie du voile persistante, puis guérie.
369	12	3 ^e j.	360 c.c.=108.000	4		2 ^e j. : <i>Paralysie du voile.</i> Urée : 0,33. Anémie + +. 9 ^e j. : <i>Polynévrite des mem- bres inférieurs.</i> 29 ^e j. : Urée max. : 0,90. 30 ^e j. : Accentuation de la pa- ralysie du voile. 35 ^e j. : <i>Paralysie du membre supérieur droit.</i> Tachycar- die. Athénie. Pâleur crois- sante. Ecchymoses. 40 ^e j. : <i>Paralysie laryngée.</i> MORT le 41 jour <i>Paralysie ascendante tardive,</i> <i>type LANDRY.</i>
<i>Juin</i> 447	3 1/2	5 ^e j.	275 c.c.= 82.500	9		SYNDROME SECONDAIRE TARDIF. Urée : 0,74, 0,80. 38 ^e j. : Vomissement. Paraly- sie oculaire : accomodation droit externe. Urée : 0,69. 200 c.c. I.P. en 10 jours. Guéri.
452	11	3 ^e j.	200 c.c.= 60.000	7		<i>Forme pseudophlegmoneuse fébrile.</i> Urée : 0,54, puis 1 gr. 40. Albumine var. de 0 à 6 gr. 6 ^e j. : <i>Paralysie vélopalatine.</i> <i>Polynévrite des membres inférieurs.</i> Anémie. 12 ^e j. : SYNDROME SECONDAIRE. Athénie. Pâleur. Vomisse- ment. Tachycardie. Hypo- tension. 31 ^e j. : Reprise du sérum, 200 c.c. en 10 jours. Eruption sérique le 3 ^e j. Sorti guéri le 60 ^e jour.
<i>Juillet</i> 498	7	3 ^e j.	450 c.c.=135.000	15	11 ^e jour	1 ^{er} j. : Urée : 0,96, puis dimi- nue : 0,56, 0,54, 0,32. Vomissements, Paralysie vélopalatine lé- gère la 3 ^e semaine. SYNDROME SECONDAIRE lé- ger. Hospitalisé pend. 33 j. Guéri.
<i>Septemb.</i> 570	5 1/2		260 c.c.= 78.000	7		3 ^e j. : Urée max. : 0,91, puis 0,47, 0,39, 0,32, 0,27. 11 ^e j. : Vomissement. 18 ^e j. : <i>Paralysie du voile.</i> PAS DE SYNDROME SECON- DAIRE. Sorti sur sa demande le 30 ^e j.

Observations N°	Age	Entré le .. jour de maladie	Doses en U. A.	Durée du traitement en jours	Accidents sériques au .. jour	OBSERVATIONS
Octobre 587	14	16° j. Très tardif	290 c.c. = 87.000	7		A l'entrée : Angine en régression, mais <i>paralysie du voile</i>. 4° j. : Albumine : 12 gr. SYNDROME SECONDAIRE au 12° j. Pâleur avec cyanose. Pouls petit, filant. Galop. Albumine : 12, 8, 1, 2, 1 gr. Urée : 0,72, 0,70, 0,81, 0,84. Vomissement. 13° j. : Foie gros. T.A. effondrée. Embryocardie. Réflexes rotuliens diminués. 15° j. : Vomissement. Urée max. : 0,84. 16° j. : Vomissement. Urée max. : 0,84. Albm. : 1 gr. MORT. Syncope.

RÉSULTATS.

Les doses de sérum employées dans le traitement des angines communes malignes peuvent se répartir en trois groupes : *doses très fortes, fortes et moyennes.*

		Nombre de cas :	
		Sérum P. E. O.	Sérum I. P.
1°) Doses très fortes....	200 à 430.000 U.A.	6	9
2°) Doses fortes	100 à 200.000 U.A.	11	8
3°) Doses moyennes	100.000 U.A.	7	11
TOTAL.....		24	28

La proportion des paralysies secondaires ou sans syndrome secondaire de M. MARFAN, se lit aisément dans les tableaux suivants :

A) 24 cas d'angines malignes communes, traitées par le SÉRUM P. E. O.

DOSES	Nombre de cas			Pécés
	traités	Paralysies	Syndrome secondaire	
T. fortes. 200 à 430.000 U.A.	6	6	2 N° 410-N° 411	0
Fortes . . 100 à 200.000 U.A.	11	9	2 N° 442-N° 573	0
Moyennes. 100.000 U.A.	7	7	2 N° 534-N° 427	0

384.

B) 28 cas d'angines malignes communes, traitées par le
SÉRUM ORDINAIRE I. P.

DOSES	Nombre de cas traités		Paralysies	Syndrôme secondaire	Décès
T. fortes. 150 à 300.000 U.A.	9	9	7		
Fortes. 100 à 150.000 U.A.	8	8	5		1 N° 369. (Paral. ascen- dante Landry).
Moyennes. 60 à 100.000 U.A.	11	10	5		2 N° 269. N° 587.

En résumé, sur les 24 cas d'angines malignes communes, traitées avec le sérum P. E. O., nous avons constaté : 22 paralysies, dont 6 avec syndrome secondaire (les deux cas, N°s 436-481, sont sortis sur leur demande, n'ont pas été suivis, ont dû aussi faire des paralysies).

Sur 28 cas d'angines malignes communes traitées par le sérum I. P., nous avons noté : 27 paralysies (le cas N° 275 sorti sur demande a dû faire également des paralysies).

17 fois la paralysie était associée aux autres éléments du syndrome secondaire.

Sur ces 52 cas d'angines malignes communes, nous n'avons eu à déplorer que 3 décès (ces trois cas avaient été soignés avec le sérum I. P.). La mortalité de ces angines communes s'établit donc à seulement 5,75 0/0.

Quelles que soient les doses injectées, quel que soit le sérum employé :

Localement la guérison de ces angines communes est survenue en 4 à 5 jours; habituellement au bout de ce laps de temps, les fausses-membranes sont tombées et l'aspect de la gorge est redevenu normal.

Par contre, dans le décours de la maladie, nous avons vu survenir dans tous les cas des troubles cardiaques et des troubles paralytiques.

Nous n'insisterons pas sur les troubles cardiaques qui se sont présentés suivant les types classiques : extra-systoles — bradycardie — bruit de galop — syncope; dans certains cas, seul l'examen électro-cardiographique permet de préciser l'atteinte cardiaque, comme l'a montré B. ZADOC-KAHN dans sa thèse.

Les paralysies sont survenues du 10^e au 30^e jour, 22 fois sur les 24 cas, traités au sérum P. E. O. On pourrait dire 25 fois sur 25, car deux malades sortis sur leur demande n'ont pu être suivis.

28 fois sur les 28 cas traités au sérum ordinaire I. P., le seul malade n'ayant pas fait de paralysie secondaire étant sorti sur sa demande au 3^e jour.

Ici encore, comme dans le décours des angines graves, l'influence d'une sérothérapie importante et prolongée ne nous paraît pas jouer un rôle capital dans la prophylaxie des paralysies.

En effet, quelles que soient les doses de sérum injectées (entre 50.000 et 500.000 U. A. en 6 à 8 jours), les paralysies n'en sont pas moins survenues.

Ici nous ne pouvons que répéter ce que nous avons dit au sujet des angines graves sur la nécessité absolue d'un traitement extrêmement précoce dès les premières heures de la maladie.

Or, dans près des deux tiers des cas, 27 fois sur 42 cas où le début de la maladie put être précisé, la première injection de sérum ne fut faite qu'à partir du 4^e jour.

En effet, le début du traitement, dans ces 27 cas traités avec sérum P. E. O, fut :

2 fois le 2 ^e jour	4 fois le 5 ^e jour
6 — 3 ^e —	1 — 6 ^e —
9 — 4 ^e —	1 — 7 ^e —

et dans 25 cas traités avec sérum ordinaire I. P., le traitement fut commencé.

1 fois le 2 ^e jour	2 fois le 5 ^e jour
7 — 3 ^e —	4 — 6 ^e —
6 — 4 ^e —	1 — 16 ^e —

D'autre part, au cours de ces angines malignes communes, nous avons vu se dérouler au complet le *syndrome secondaire* de M. MARFAN :

6 fois sur 25 cas traités au sérum P. E. O.

17 fois, avec 3 morts, sur 28 cas traités avec le sérum ordinaire I. P.

Nous n'insisterons pas sur le nombre différent de syndromes secondaires observés — selon le sérum employé, — le nombre de cas considérés étant trop minime.

L'influence de la sérothérapie, qui fut souvent massive (de 70.000 U. A. en 7 jours, jusqu'à 200.000 U. A. en 8 jours) n'a pas paru, ici encore, jouer un rôle important vis-à-vis de ces phénomènes toxiques graves. Nous avons vu, en effet, apparaître tous les symptômes du syndrome secondaire 25 fois. Ceux-ci sont apparus du 6^e au 45^e jour; chez certains malades le syndrome secondaire est apparu plusieurs fois (2 ou 3 fois) avec des troubles cardiaques alarmants et des vomissements de pronostic si grave. Le

traitement, dans tous les cas, a été, comme nous le disions plus haut, toujours trop tardif.

Sur les 23 cas ayant présenté un syndrome secondaire, le *début du traitement*, autant qu'il fut possible de le préciser (20 fois) fut commencé :

12 fois à partir du 4 ^e jour	1 fois à partir du 6 ^e jour
8 — — 3 ^e —	1 — — 7 ^e —
6 — — 4 ^e —	1 — — 16 ^e —
3 — — 5 ^e —	

La précocité du traitement ne nous paraît pas cependant le seul élément du pronostic. En effet, qu'il s'agisse d'angines graves ou malignes avec phénomènes toxiques légers (paralysies simples) ou importants (syndrome secondaire), il faut sans aucun doute faire intervenir, pour la compréhension des faits, en plus de la notion de la précocité du traitement, la notion de l'influence du « *pouvoir pathogène essentiel* » (R. DEBRÉ) du bacille de Lœffler, variable suivant les cas.

Quoi qu'il en soit, il nous faut insister sur la *fréquence de l'heureuse évolution de la presque totalité des cas d'angines malignes communes* que nous avons eu l'occasion de traiter (52 cas).

Malgré la gravité du tableau clinique, malgré l'importance des troubles cardiaques, des hémorragies, des paralysies, malgré parfois la répétition du syndrome secondaire, l'apparition de vomissements, *la mortalité générale ne fut que de 5,75 0/0* (3 cas sur 52).

Ces trois cas avaient été traités avec le sérum ordinaire I. P.

Le premier, observation N° 269, 21 mois. Entré le 4^e jour. A reçu 87.000 U. A. de sérum ordinaire I. P., en 10 jours.

Au 7^e jour : Syndrome secondaire; vomissement.

Au 10^e jour : Paralysie du voile.

Au 11^e jour : Vomissement.

Au 23^e jour : Accentuation de la paralysie du voile.

Reprise du sérum (48.000 U. A. sérum ordinaire I. P. en 8 jours).

Aux 40^e, 41^e, 42^e jours : Reprise des vomissements.

Au 42^e jour : Urée : 0,72 0/00.

Mort le 42^e jour (syncope).

369

Le deuxième cas, observation N° ~~349~~ 369, 12 ans, entré le 3^e jour de la maladie. A reçu 108.000 U. A. de sérum ordinaire I. P., en 4 jours.

Au 2^e jour : Paralysie du voile. - Urée : 0,33. - Anémie marquée.

Au 9^e jour : Paralysie des membres inférieurs.

Au 29^e jour : Urée Mx. : 0,90 0/00.

Au 30^e jour : Accentuation de la paralysie du voile.

Au 35^e jour : Paralysie du membre supérieur droit. - Tachycardie. - Asthénie. - Pâleur croissante. - Ecchymoses.

Au 40^e jour : Paralysie laryngée.

Mort au 41^e jour. Paralysie ascendante tardive, type Landry.

Le troisième cas, observation N° 587, 14 ans, entré *très tardivement* le 16^e jour de la maladie. A reçu 87.000 U. A. de sérum ordinaire I. P., en 7 jours.

A l'entrée : Angine en régression, mais paralysie du voile.

Au 4^e jour : Alb. : 12 grammes.

Au 12^e jour : Syndrôme secondaire; pâleur avec cyanose. Pouls petit, filant. Bruit de galop. Vomissements. Alb. : 12, 8, 1, 2, 1 gr. Urée : 0,72, 0,70, 0,81, 0,80.

Au 13^e jour : Foie gros. T. A. : effondrée. Embryocardie.

Au 15^e jour : Vomissement. Urée Mx. : 0,84.

Au 16^e jour : Vomissement. Alb. : 1 gramme.

Mort (syncope).

La mort de ce dernier cas peut s'expliquer par le retard considérable apporté à l'application du traitement (16^e jour).

Par contre, aucun des 24 cas traités au sérum P. E. O. n'a succombé.

En résumé, *ici encore, la valeur thérapeutique du sérum P. E. O. dans le traitement des angines malignes communes, s'est montrée au moins aussi efficace que celle du sérum ordinaire I. P.*

B) ANGINES MALIGNES HYPERTOXIQUES.

Nous avons traité 61 cas d'angines malignes hypertoxiques :

20 cas avec le sérum P. E. O.;

41 cas avec le sérum ordinaire I. P.

1^{re} Groupe. — Angines malignes hypertoxiques traitées par le Sérum P. E. O.

Observations N°	Age	Entré le .. jour de maladie	Doses en U. A.	Durée du traitement en jours	Accidents sériques au .. jour	OBSERVATIONS
1930						
<i>Mai</i>						
411	6 1/2	6 ^e j.	100.000 + 40 c.c. antigg.	2		Mort.
<i>Septemb.</i>						
68	29 m.	5 ^e j.	200.000	3		Urée : 2,25. Mort.
69	7	4 ^e j.	520.000	4 1/2		Mort le 5 ^e jour. Urée : 2,25. Albumine : 10 gr.
<i>Novembre</i>						
130	4	4 ^e j.	220.000	10		Paralysie précoce. Mort par syndrome second.
<i>Décembre</i>						
149	2 1/2	3 ^e j.	180.000	4		Mort le 4 ^e jour.
1931						
<i>Avril</i>						
326	4	3 ^e j.	127.500	5		SYNDROME SECONDAIRE. Urée : 2,65, 5,40. Traces albumine. (Ouabaine, sang total.) Mort le 5 ^e jour.
327	10 1/2	6 ^e j.	70 c.c. en ville + 75.000			Mort le 4 ^e jour.
<i>Mai</i>						
384	2 1/2	5 ^e j.	120.000	4		Mort le 4 ^e jour. Urée : 2,90.
<i>Juin</i>						
452	1 an.	4 ^e j.	60.000	3		Mort le 3 ^e jour. Troubles cardiaq. Tirage.
469	5 1/2	4 ^e j.	40.000	3		Mort le 3 ^e jour. Albumine : + + +. Hémorragies aux piqures. Hémorragies nasales. Electro : anomalies.
<i>Juillet</i>						
20	5	3 ^e j.	90.000	5	8 ^e jour	Mort le 10 ^e jour par syncope.
<i>Octobre</i>						
72	5	4 ^e j.	45.000	2		Urée : 2,70. Mort le 2 ^e jour.

Observations N°	Age	Entré le .. jour de maladie	Doses en U. A.	Durée du traitement en jours	Accidents sériques au .. jour	OBSERVATIONS
<i>Décembre</i>						
188	9	3° j.	95.000	5		Paralysie précoce du voile. Mort le 10° jour.
197	5	3° j.	115.000	6		SYNDROME SECONDAIRE. Mort le 6° jour.
205	11	4° j.	30.000 en ville 60.000 + 120 c.c. antig.	3 6		Vacciné 31-7, 12-5, 23-11 1931. Mort le 9° jour par syndrome secondaire.
<i>1932</i>						
<i>Janvier</i>						
233	5	4° j.	50.000	2		Mort le 2° jour.
275	2	6° j.	50.000	2		Mort le 2° jour.
<i>Juin</i>						
473	8	5° j.	140.000	6		Prostration marquée. Purpura. Urée sanguine : 0,87 le 1 ^{er} j.; 1,35 le 2°; 3,24 le 3°; 4,41 le 6° jour. Mort le 6° j. sans syncope.
483	5	5° j.	90.000	6		2° j. : Paralysie du voile Urémie progressive de 1 gr. 24 à 4 gr. 72 en 3 jours. Mort subite le 6° jour.

**2° Groupe. — Angines malignes hypertoxiques traitées
par le Sérum I. P.**

Observations N°	Age	Entré le .. jour de maladie	Doses en U. A.	Durée du traitement en jours	Accidents sériques au .. jour	OBSERVATIONS
<i>1930</i>						
<i>Avril</i>						
357	9 1/2	5 1/2	540 c.c.=162.000 180 c.c. antig.	9		Mort le 9° jour.
377	10		12.000 en ville 400 c.c.=120.000	6		Mort le 6° jour.
<i>Juillet</i>						
17	17 m.	4° j.	460 c.c.=138.000	6		Mort le 6° jour.
25	5	3° j.	720 c.c.=216.000	14		Troubles cardiaques. Mort le 15° jour.
<i>Août</i>						
50	6 1/2		520 c.c.=156.000	7		Urée : 1 gr. 40. Mort le 7° jour.
<i>Septemb.</i>						
91	2	5° j.	320 c.c.= 96.000	4		Mort le 4° jour.
Jehou J. 91 bis	5 1/2	6° j.	110 c.c. en ville 80 c.c.= 24.000	2		Urée : 4 gr. 40. Mort le 2° jour.
<i>Octobre</i>						
101	14 m.	5° j.	220 c.c.= 66.000	2		Mort le 3° jour.

Observations N°	Age	Entré le .. jour de maladie	Doses en U. A.	Durée du traitement en jours	Accidents sériques au .. jour	OBSERVATIONS
<i>Octobre</i>						
104	4	8° j.	320 c.c.= 96.000	10		Paralysies. Troubles card. <i>Mort</i> le 21° jour.
120	2 1/2	4° j.	370 c.c.=111.000	5		Paralysies su voile et des membres inférieurs. Troubles cardiaques. <i>Mort</i> le 5° jour.
115	5	4° j.	380 c.c.=113.000	6		SYNDROME SECONDAIRE. <i>Mort</i> le 6° jour.
<i>Décembre</i>						
177	6	3° j.	400 c.c.=120.000	8		<i>Mort</i> le 8° jour.
178	3	5° j.	240 c.c.= 72.000	4		<i>Mort</i> le 4° jour.
184	6	3° j.	220 c.c.= 66.000	3		<i>Mort</i> le 3° jour.
190	2	2° j.	140 c.c.= 42.000	2		<i>Mort</i> le 2° jour.
192	7	4° j.	500 c.c.=150.000	9		<i>Mort</i> le 9° jour.
<i>1931</i>						
<i>Janvier</i>						
208	3 1/2		510 c.c.=153.000	9		A l'entrée : Urée : 0,72. Albumine : traces. 7 j. : SYNDROME SECONDAIRE. (Ouabaine, sang total.) 25° j. : Urée : 0,54. Galop extrasystolique. Foie ++. 30° j. : <i>Mort</i> . Syncope. Syndrome secondaire.
209	3	3° j.	350 c.c.=105.000	8		<i>Mort</i> le 8° jour.
219	4 1/2	3° j.	140 c.c.= 42.000	2		<i>Mort</i> le 2° jour.
235	8		220 c.c.= 66.000	3		<i>Mort</i> le 3° jour.
<i>Février</i>						
255	5	3° j.	200 c.c.= 60.000	2		<i>Mort</i> le 2° jour.
<i>Mars</i>						
294	3	4° j.	190 c.c.= 57.000	7		Urée : 0,45. Troubles car- diaques. Vomissements. <i>Mort</i> le 8° jour.
<i>Juin</i>						
445	2 1/2	Malade depuis le 8 juin soigné dep 8 j en ville	8 juin : 20 c.c. 10 juin : 20 c.c. 40 c.c. = 18.000	2		<i>Mort</i> 2 jours après l'entrée.
461	20 m.	11° j.	170 c.c.= 51.000	5		Traité le 8° jour. Avait reçu en ville, 160 c.c. Paralysies. Hémorragies. <i>Mort</i> , syndrome secondaire, le 7° jour.
<i>Octobre</i>						
132	4 1/2		160 c.c. puis 40 c.c. les 2 derniers jours = 60.000			<i>Mort</i> le 10° jour.
<i>Décembre</i>						
214	5 1/2		280 c.c.= 74.000	6		Vomissements. <i>Mort</i> le 6° jour.

Observations N°	Age	Entré le .. jour de maladie	Doses en U. A.	Durée du traitement (en jours)	Accidents sériques au .. jour	OBSERVATIONS
220	9	6 ^e j.	30 c.c. en ville 200 c.c.= 69.000	2		Mort le 2 ^e jour.
1932 Février						
294	3 1/2	5 ^e j.	180 c.c.= 54.000	3		Arrivé mourant avec paralysie du voile. Mort le 3 ^e jour.
295	3 1/2	5 ^e j.	400 c.c.=120.000	7		Coryza. Epistaxis. Hémorragies aux piqûres. Transfus. Mort le 7 ^e jour.
Mars						
343	3	5 ^e j.	310 c.c.= 93.000	8		7 ^e j. : Paralysie du voile. 19 ^e j. ^e : Vomissement. Sorti sur demande au 19 ^e jour, mourant.
360	8		80 c.c. en ville			Mort le jour de son entrée.
Avril						
389	10	3 ^e j.	420 c.c.=126.000	7		1 ^{er} j. : Vomissement. Album.: 0.40. Urée : 1 gr. 32. Pâleur. Asthénie. Bradycardie. T.A. effondrée. 6 ^e j. : Urée : 6 gr. 34. Mort le 7 ^e jour.
391	2 1/2	5 ^e j.	160 c.c.= 48.000 + 3 c.c. sérum de convalescent intraveineux.	1		Jetage. Hémorragies. Asthénie. Urée : 2 gr. 07. Mort.
Mai						
400	3	4 ^e j.	120 c.c.= 36.000	2		Urée : 0,72. Sorti sur demande, MOURANT. Vomissement au départ.
412	4	2 ^e j.	220 c.c.= 66.000	5		3 ^e j. : Vomissement. 4 ^e j. : Urée : 0,81. 5 ^e j. : Mort.
443	7.	3 ^e j.	270 c.c.+ 81.000 + c.c. de sérum de convalescent.	3		Albumine : 6 gr. Urée : 0,80. Pâleur. Embryocardie. Purpura. Ecchymoses. Cyanose. Mort le 3 ^e jour.
467	2	8 ^e j.	100 c.c.= 30.000	2		Mort le 2 ^e jour.
Août						
547	3	4 ^e j.	60 c.c. en ville 340 c.c.=120.000	5		2 ^e j. : Urée : 1,94, puis 3 ^e j. : 2,70. 4 ^e et 5 ^e j. : Prostration. Somnolence. Pâleur + + +. Mort le 5 ^e jour.
Septemb.						
554	5	3 ^e j.	40 c.c. en ville 120 c.c.= 48.000	2		Mort le 2 ^e jour.
Octobre						
598	6	6 ^e j.	200 c.c.= 66.000	1		Sérum : 1 U.A. Urée : 2 gr. 34. Mort le lendemain.
599	7 1/2	7 ^e j.	300 c.c.= 90.000	3		Pouls petit, irrégulier. Foie gros. Urée : 3 gr. 24 le 2 ^e j. Mort le 3 ^e jour.

RÉSULTATS.

Quel que soit le sérum employé, quelle que soit la quantité de sérum injecté :

de 120.000 U. A. en 24 heures,
à 520.000 U. A. en 4 jours,

la *mort* est survenue dans tous les cas — le plus souvent très précocement : *avant le 6^e jour* après l'entrée à l'hôpital, — alors même que la gorge était redevenue normale et que les fausses-membranes avaient totalement disparu.

Dans ces formes hypertoxiques, on a vraiment l'impression que d'emblée on est en présence d'une toxine très rapidement secrétée en quantité abondante et très précocement fixée..

DATES DE DÉBUT DE TRAITEMENT DES ANGINES MALIGNES HYPERTOXIQUES.

SÉRUM P. E. O.

12 cas sur 19 ont été traités avant le 4^e jour.
5 fois au 3^e jour 4 fois au 5^e jour
7 — 4^e — 3 — 6^e —
soit 63,15 0/0.

SÉRUM I. P.

18 cas sur 33 ont été traités avant le 4^e jour.
2 fois au 2^e jour 2 fois au 6^e jour
9 — 3^e — 1 — 7^e —
7 — 4^e — 3 — 8^e —
9 — 5^e —
soit 54,54 0/0.

Ces formes de diphtérie hypertoxique paraissent au-dessus de la sérothérapie antidiphtérique actuelle.

Certains auteurs, pour expliquer ces faits, ont incriminé la *virulence de la toxine*.

Or, il est prouvé actuellement qu'il n'existe aucune relation entre la virulence expérimentale des bacilles et la gravité des cas d'où ils proviennent. (B. SCHICK.)

D'autres ont incriminé les *associations microbiennes* (SEVESTRE et L. MARTIN, LEREBoullet, FRIEDMAN, MEYER). La question a été très étudiée en Allemagne, où l'on préconise dans de telles formes l'emploi du sérum antistreptococcique associé au sérum antidiphtérique — ou même l'emploi d'un « Doppelserum » (sérum polyvalent anti-strepto-diphtérique), mais les résultats n'ont pas paru très encourageants.

Il y a longtemps, d'ailleurs, que M. MARFAN a insisté sur l'impossibilité clinique de distinguer la strepto-diphthérie de l'angine diphthérique maligne pure et sur l'importance de l'hyperintoxication.

Les quelques cas où nous avons associé la sérothérapie antigangréneuse ne nous ont pas paru plus heureusement influencés.

D'autres auteurs ont insisté sur l'importance du terrain : soit local (végétations adénoïdes, lésions antérieures du pharynx), J. RENAULT et P.-P. LÉVY; soit général (hérédosyphilis), WEILL-HALLÉ.

Ces faits présentent assurément un intérêt. Mais ce n'est pas là que réside, à coup sûr, la solution du problème.

Il semble que dans certains cas le « pouvoir pathogène essentiel » (R. DEBRÉ) du bacille de Lœffler soit très élevé et que la toxine se fixe avec une rapidité et une intensité particulièrement remarquables. Alors que dans presque toutes les formes d'angine diphthérique le sérum, même injecté seulement au 4^e jour, présente encore une efficacité certaine, ici, au contraire, même injecté relativement précocement, et en quantité très abondante, son action reste absolument inopérante.

Comme l'a écrit nombre de fois E. Roux, et comme y insiste B. SCHICK, l'action du sérum est seulement « une action immunisante ».

Récemment encore, E. Roux écrivait : (*Annales de Médecine*, mai 1931, N° 5, préface) « en présence d'un cas de diphthérie, le médecin ne peut mesurer le degré d'intoxication de son patient. C'est l'évolution de la maladie qui le lui apprendra. Le sérum est un merveilleux remède quand il est administré à temps, c'est-à-dire alors que la quantité de toxine fixée sur les cellules est encore trop faible pour amener leur dégénérescence définitive, dans le cas contraire, le sérum reste impuissant. *C'est une erreur de considérer l'antitoxine comme CURATIVE*, elle agit toujours PRÉVENTIVEMENT, puisqu'elle empêche l'intoxication de s'étendre et ne peut rien contre celle déjà faite. »

B. SCHICK, dans le *Traitement des Maladies de l'Enfance* (Pfaundler et Schössmann, Berlin), à propos de la Diphthérie, écrit, p. 76 :

« *La cause des objections faites à l'emploi du sérum fut l'insuffisance des connaissances qu'on avait au début sur les limites dans lesquelles ce sérum peut agir.* Les recherches faites sur l'animal et celles faites chez l'homme par mes collaborateurs et moi-même ont montré très clairement que l'action principale du sérum est seulement une action immunisante, qui est une action empêchante vis-à-

vis des progrès — à venir — de l'intoxication. Quand un malade, au moment où on lui applique le sérum, n'a pas encore atteint la dose de toxine mortelle pour lui (environ 1 gr. de toxine par 25 kgr.) nous pouvons encore sauver le malade avec le sérum. Quand la dose mortelle existe déjà chez le malade, nous ne pouvons le sauver que si l'injection est faite peu d'heures après ce moment (6 à 12 heures) et si on emploie le sérum en quantité relativement élevée. Si la dose mortelle a été dépassée, nous empêchons encore cette dose de s'accroître, nous extrayons un peu de toxine des cellules, mais nous n'empêchons pas la mort. Les formes localisées et les formes modérément progressives sont les cas dans lesquels la dose mortelle n'est pas encore atteinte au 3^e jour ou même plus tard... Il ne faut pas oublier, en effet, que, dans la diphtérie naturelle de l'homme, la toxine du bacille de Lœfflor n'arrive pas dans l'organisme en une seule fois, comme dans l'intoxication expérimentale du cochon d'Inde; mais qu'elle y est produite graduellement, d'une façon continue. De sorte que la masse principale de la toxine est déjà fixée où l'on injecte le sérum, lequel ne peut détacher que les sommes de toxines produites dans les dernières heures, mais non pas celles qui remontent à plus longtemps. »

Il est naturel que dans les diphtéries malignes, les très hautes doses de sérum aient été employées. L'expérience a montré qu'elles étaient inutiles.

Le sérum antidiphtérique est donc avant tout un *sérum préventif*, et dans les cas de diphtérie déclarée, où l'on croit qu'il agit encore curativement, il n'agit que par action empêchante sur les lésions à venir.

M. DEBRÉ a soulevé un côté très intéressant du problème, celui de l'immunisation active antérieure du sujet contre la diphtérie avant l'infection. Il a rappelé l'observation de deux malades — l'un sans traces d'U. A. dans son sérum à l'entrée à l'Hôpital, et morte de diphtérie après avoir reçu 800 c.c. de sérum, son sang titrant alors 300 U. A. au c.c., — l'autre présentant à l'entrée seulement 1/20 d'U. A. au c.c. et dont la diphtérie tourna court en 36 heures à peine.

Nous n'avons pu mesurer l'immunisation antérieure chez les malades que nous avons suivis.

CHAPITRE IV

Croup.

Nous avons eu l'occasion de suivre, pendant cette période : 69 cas de laryngites diphtériques, éliminant : 4 cas de mort dans les 24 premières heures.

Ce chiffre porte le pourcentage de croup, par rapport au nombre total des diphtéries observées pendant cette même période (soit ~~728~~⁷²⁰ cas), à 9,47 0/0.

29 cas ont été traités avec le sérum P. E. O.

40 cas ont été traités avec le sérum ordinaire I. P.

1^{er} Groupe. — 29 Croup traités par le Sérum P. E. O.

Observations N°	Age	Entrée le jour de maladie	Doses en U. A.	Durée du traitement en jours	Accidents sériques au .. jour	OBSERVATIONS
1930						
<i>Mai</i>						
398	13 m.		60.000	5	9 ^e jour	Angine + laryngite,
399	2 1/2	5 ^e j.	80.000	5		Angine + laryngite,
<i>Juin</i>						
466	6	4 ^e j.	170.000	8		Angine + laryngite, Traces d'albumine.
<i>Août</i>						
7	3 1/2	3 ^e j.	150.000			Croup.
<i>Octobre</i>						
110	22 m.	3 ^e j.	120.000	4	6 ^e jour	Croup tubé, puis retubé. Guéri en 8 jours.
<i>Décembre</i>						
156	3	2 ^e j.	200.000	7	6 ^e jour	Croup. Aspiration dès le début, lésions de broncho-pneumonie.
163	5 1/2	3 ^e j.	160.000	7	7 ^e jour	Croup non tubé.
166	5	7 ^e j.	290.000	8		Angine grave + croup tubé, Paral. du voile au 15 ^e j. Sorti guéri au 40 ^e jour.
1931						
<i>Février</i>						
243	5 1/2	8 ^e j.	82.500	5	14 ^e jour	Croup 2 fois tubé. Guéri en 3 semaines.
270	4 1/2		112.500	6		Angine. Croup tubé 2 fois. Paralysie du voile concomittante légère. Gpéri en un mois,
271	3	4 ^e j.	97.500	5		F.M. peu étendue; tubé une seule fois. Guéri en 15 semaines.
<i>Mars</i>						
290	2	2 ^e j.	60.000	5	10 ^e jour	Croup non tubé. Urée : 0,48. Guéri en trois semaines.

Observations N°	Age	Entré le ... jour de maladie	Doses en U. A.	Durée du traitement en jours	Accidents sériques au .. jour	OBSERVATIONS
<i>Mai</i> 376	3	2 ^e j.	52.500	5		Croup trachéotomisé le 2 ^e j. Guérison sans incident.
<i>Juin</i> 452	1 an	4 ^e j.	60.000	3		Croup malin. Angine locale très marquée. Croup à l'entrée. <i>Mort</i> au 3 j. après l'entrée. Broncho-pneumonie. Pâ- leur de la face + + +. T° : 41°2 à l'entrée.
<i>Août</i> 61			31.000	6	8 ^e jour	Croup bénin.
<i>Septemb.</i> 101			20.000	2		Croup tubé. Guéri.
<i>Octobre</i> 107	2	7 ^e j.	25.000	3		Croup tubé. Sorti guéri au 15 ^e jour.
121	27 m.	5 ^e j.	30.000	2	7 ^e jour	Croup léger.
<i>Décembre</i> 196	4 1/2	Tirage depuis ce jour	65.000	5		Croup bénin. Avait reçu 1/2 c.c. Anatoxine il y a 8 j.
202	7	9 ^e j.	90.000	3		<i>Croup malin</i> avec A. hyper- toxique. Tubé. Vacciné 6-4, 27-4, 18-5 1930. Foie gros débordant. Cœur : rapide, assourdi. Albumine : traces. <i>Mort</i> le 3 ^e jour.
203	6	4 ^e j.	50.000	3		<i>Croup malin.</i> Tubé. Tirage depuis la veille. <i>Mort</i> le 3 ^e jour.
209	4	3 ^e j.	50.000 40 c.c.	3 2	10 ^e jour	<i>Croup</i> + Angine. Tubé. Para- lysie du voile le 7 ^e jour.
<i>1932</i> <i>Janvier</i> 240	2 1/2		120.000	7		Croup tubé, Sorti guéri le 19 ^e jour.
246	2	9 ^e j.	95.000 80 c.c.	7	10 ^e jour	Croup tubé,
<i>Février</i> 323	19 m.	3 ^e j.	65.000	4		Croup léger.
<i>Avril</i> 382	4 1/2	3 ^e j.	30.000	3	7 ^e jour	Croup non tubé.
<i>Mai</i> 406	1 an	16 ^e j.	35.000	3		<i>Croup malin.</i> <i>Mort</i> le 3 ^e jour.
442	2		60.000	3		Croup tubé. Quelques points blancs sur les 2 amygdales. Foyers de broncho-pneu- monie à droite. Sorti sur demande.
<i>Juin</i> 503	3	4 ^e j.	95.000	8		Croup bénin + Angine. Albumine transitoire : 6 gr. maxima. 25 jours d'hospitalisation.

2^e Groupe. — Croups traités par le Sérum ordinaire I. P.

Observations N°	Age	Entré le .. jour de maladie	Doses en U. A.	Durée du traitement en jours	Accidents sériques au .. jour	OBSERVATIONS
1930						
Avril						
348	5	7 ^e j.	40 c.c.= 12.000 + 240.000	8		Croup tubé en convalescence de rougeole. Albumine : 4,9, 10 gr. du- rant 1 mois. Paralysie 1 mois après 10.000 U.A. par jour.
359	3	4 ^e j.	480 c.c.=144.000	8		Croup + Broncho-pneumonie. <i>Mort</i> le 8 ^e jour.
Juin						
456	3 1/2		220 c.c.= 66.000	6	Erup. sér.	Croup non tubé. Guérison.
Juillet						
15	4		390 c.c.=117.000	7		Croup léger+Diphtérie scro- tal.
27	5	2 ^e j.	370 c.c.=111.000	8	9 ^e jour	Croup tubé,
42	6	6 ^e j.	160 c.c.+ 48.000	2		Croup tubé. <i>Mort</i> le 2 ^e jour.
Août						
44	4 1/2	4 ^e j.	450 c.c.=135.000	8	7 ^e jour	Croup tubé,
Septemb.						
77	4 1/2	3 ^e j.	370 c.c.=111.000	8	7 ^e jour	Croup tubé,
78	2 1/2		370 c.c.=111.000	7		Croup tubé.
89	19 m.	4 ^e j.	440 c.c.=132.000	9	6 ^e jour	Croup tubé 2 fois.
90	4	4 ^e j.	190 c.c.=117.000	7	8 ^e jour	Croup non tubé.
Octobre						
105	28 m.		80 c.c. env.=24.000 380 c.c.=114.000	7	Erup. sér.	Croup tubé.
110	3		110 c.c.= 33.000	4		Croup tubé. Guéri.
118	5		340 c.c.=102.000	7	Erup. sér.	Croup. Aspirations.
Novembre						
139	6	6 ^e j.	300 c.c.= 90.000	3		Croup tubé. Voix éteinte de- puis 2 jours <i>Mort</i> le 3 ^e jour.
Décembre						
162	7	8 ^e j.	290 c.c.= 87.000	8		Angine grave + Croup. Croup tubé.
167	5		620 c.c.=186.000	8		Croup. Aspirations. Broncho- pneumonie. <i>Mort</i> le 14 ^e jour.
169	5		360 c.c.=108.000	7		Croup. Aspirations.
1931						
Janvier						
202	2 1/2		330 c.c.= 99.000	8		Croup tubé.
207	2		460 c.c.=138.000	8		Croup tubé.

Observations No	Age	Entré le .. jour de maladie	Doses en U. A.	Durée du traitement en jours	Accidents sériques au .. jour	OBSERVATIONS
<i>Janvier</i>						
210	3 1/2	6° j.	410 c.c.=123.000	8		Croup tubé. <i>Mort</i> le 8° jour.
217	8		300 c.c.= 90.000	8	Erup. sér.	Croup tubé.
238	4 1/2	3° j.	220 c.c.= 66.000	7	4° jour	Croup tubé.
216	6		310 c.c.= 93.000	8		Croup tubé. Sorti guéri.
<i>Mars</i>						
309	2		210 c.c.= 63.000	7		Trachéotomie. Guérison.
319	4 1/2	2° j.	260 c.c.= 78.000	3		Croup tubé. Urée : 0,90. <i>Mort</i> le 3° jour.
<i>Avril</i>						
346	7 1/2	3° j.	500 c.c.=150.000	8	10° jour	Aspirations. Urée : 0,54, 0,48.
359	3	3° j.	350 c.c.=105.000	9		Voix éteinte depuis 3 jours. Tirage tubé. Urée : 0,50. Albumine : 1 et 2 gr. Broncho-pneumonie. <i>Mort</i> le 9° jour.
<i>Mai</i>						
393	9		270.000		Erup. sér.	Aspirations.
404	5		410 c.c.=123.000	8	Erup. sér.	Aspirations, pas d'angine.
<i>Septemb.</i>						
85	3 1/2		170 c.c.= 51.000	5		Croup tubé.
<i>Octobre</i>						
	3	3° j.	110 c.c.= 33.000	4		Vacciné 24-11, 1-12, 15-12 1930. Croup tubé.
<i>1932</i>						
<i>Janvier</i>						
241	3 1/2	3° j.	120 c.c.= 36.000	3		Croup malin tubé. <i>Mort</i> le 3° jour.
248	4 1/2	4° j.	40 c.c. en ville + 280 c.c.=84.000	6	7° jour	Croup tubé.
<i>Février</i>						
303	2 1/2	4° j.	50 c.c.= 15.000	2		Croup malin. Tubé. <i>Mort</i> le 2° jour.
<i>Avril</i>						
369	3	4° j.	120 c.c.= 36.000	4	8° jour	Croup léger.
<i>Août</i>						
546	16 m.	2° j.	140 c.c.= 42.000	3		Croup non tubé + Angine grave. <i>Mort</i> le 2° jour après l'entrée.
<i>Septemb.</i>						
578	28 m.	3° j.	150 c.c.= 45.000	6		Croup bénin non tubé + An- gine bénigne. Urée max. : 0,54 au 6° j.
<i>Octobre</i>						
585	3		200 c.c.= 60.000	5	Erup. sér.	Croup aspiré.
606	4 1/2	6° j.	280 c.c.= 84.000	7	8° jour	Croup aspiré + Angine grave. Albumine max. : 10 gr. le 9° j. T.A. : 9-5 1/2. Pouls : 120. Foie gros. Guéri le 35° jour.

RÉSULTATS.

La mortalité globale a été de : 14 morts sur 69 cas, soit 20,28 0/0.

4 morts avec le sérum P. E. O. (29 cas).

10 morts avec le sérum ordinaire I. P. (40 cas).

Décès :

SÉRUM P. E. O. :

Juin 1930.....	N° 452	Décemb. 1931.	N° 203
Décemb. 1931.	N° 202	Mai 1932.....	N° 406

SÉRUM ORDINAIRE I. P. :

1930 : Avril...	N° 359 (3 ans).	-	Juillet..	N° 42 (6 ans).
Novemb.	N° 139 (6 ans).	-	Décemb.	N° 167 (5 ans).
1931 : Janvier.	N° 210 (3 1/2).	-	Mars...	N° 319 (4 1/2).
Avril...	N° 359 (3 ans).			
1932 : Juin....	N° 241 (3 1/2).	-	Février.	N° 303 (2 1/2).
Avril...	N° 546 (16 mois).			

Dans presque tous ces cas mortels, il s'agit d'enfants très jeunes, atteints de *croups malins*, chez lesquels l'obstruction laryngée avait été précédée d'une intoxication diphtérique grave d'emblée.

Presque tous ces cas de croups avaient été tubés. La mort a été le fait, plus de complications toxiques que de phénomènes mécaniques.

Ici encore, c'est le retard dans l'application de la sérothérapie qu'il faut surtout incriminer.

Nous ne comparerons pas les statistiques de mortalité de nos deux groupes de malades, ces statistiques nous paraissant difficilement comparables.

Nous nous permettrons cependant de remarquer que dans tous les cas où l'évolution s'est faite vers la guérison, sous l'influence de la sérothérapie, l'action du *sérum purifié par électro-osmose* a certainement été aussi efficace que celle du sérum ordinaire I. P., comme au cours des angines.

CHAPITRE V

Paralysies secondaires.

Nous avons déjà insisté sur les paralysies secondaires survenant dans le décours des angines diphtériques soignées dès les premiers jours.

Il nous faut rapporter, en outre, 16 observations de malades entrés dans le Pavillon de la Diphtérie, pour *paralysies*, et dont la diphtérie fut méconnue ou trop tardivement soignée.

Tous ces malades ont reçu, outre le traitement habituel (strychnine-extrait surréal) une dose de sérum de 36.000 à 200.000 U. A. en 10 jours environ :

2 cas ont été soignés avec le sérum P. E. O.;

14 cas avec le sérum ordinaire I. P.

1^{er} Groupe. — Paralysies traitées par le Sérum P. E. O.

Observations N°	Age	Entré le .. jour de maladie	Doses en U. A.	Durée du traitement en jours	Accidents sériques au .. jour	OBSERVATIONS
1932 Janvier 272	3 1/2	Angine il y a 1 mois	200.000	10		<i>Paralysie du voile. Parésie des membres inférieurs. Paralysie oculaire. Guérison.</i>
Avril 387	4	Angine inaperçue	100.000	10	11 ^e jour	<i>Paralysie vélopalatine. A fait une rougeole, avec otite. Broncho-pneumonie. Guérison.</i>

2^e Groupe. — Paralysies traitées par le Sérum ordinaire I. P.

Observations N°	Age	Entré le .. jour de maladie	Doses en U. A.	Durée du traitement en jours	Accidents sériques au .. jour	OBSERVATIONS
1930 Avril 354	8	Angine non traitée il y a 1 mois	200.000	10	Eruption le 15 ^e j.	<i>Paralysie du voile. Polyné- vrite des membres infér. Extrasystole. Guérison.</i>
Juillet 5	5	Angine inaperçue 6 ^e j.	300 c.c. = 90.000	15		<i>Paralysie du voile et des membres inférieurs. Guérison.</i>

Observations No	Age	Entré le .. jour de maladie	Doses en U. A.	Durée du traitement en jours	Accidents sériques au .. jour	OBSERVATOINS
<i>Juillet</i> 2	7	Angine il y a 6 sem traitée par 70 c.c. sérum en 7 j.	260 c.c. = 78.000	12	Eruption le 3 ^e j.	Paralysie du voile. Polyné- vrite des membres infé- rieurs traitée par 700 c.c. en 7 jours. Guérison.
<i>Août</i> 52	5 1/2	Angine passée inaperçue	200 c.c. = 60.900	10		Schick +++. Pas de bacilles. Guérison.
<i>Octobre</i> 99	5		200 c.c. = 60.000	10	7 ^e jour	Paralysie du voile et des membres inférieurs. Schick négatif. Guérison.
<i>1931</i> <i>Juillet</i> 21	10	Angine grave chez lui 15 jours avant. Avait reçu 3 inj. de sérum en ville 2 inj. d'Anatoxine avant angine	200 c.c. = 60.000	10	P. G	Paralysie du voile et des membres inférieurs. Schick négatif. Guérison.
<i>1932</i> <i>Mars</i> 316	4 1/2	5 ^e sem. Angine il y a 5 sem	200 c.c. = 60.000	10	Erup. sér. le 13 ^e j.	Entre avec <i>paralysie totale</i> apparue depuis 15 jours (voile, oculaire, membres inférieurs). Urée : 0,81 au 2 ^e j.; 0,90 au 12 ^e j. Mort 14 j. après son entrée.
<i>Mai</i> 418	5	Angine il y a 6 sem. traitée par 70 c.c. sérum en 7 j	120 c.c. = 36.000	6		Entre pour <i>Paralysie du</i> <i>voile. Parésie des membres</i> <i>inférieurs</i> datant de 8 j. Guérison.
<i>Août</i> 549	6 1/2	12 ^e j. Angine passée inaperçue	120 c.c. = 36.000	3	8 ^e jour	<i>Paralysie légère du voile.</i> Rien à la gorge. Pas de ba- cilles. Pâleur. Strychnine. Sorti le 19 ^e jour. Guéri.
557	20 m.	Angine il y a 10 jours	120 c.c. = 36.000	6		<i>Paralysie vélopalatine.</i> Resté 12 jours. Urée 0,43.
<i>Septemb.</i> 573	7	Angine il y a 2 mois	230 c.c. = 69.000	10	6 ^e et 18 ^e	<i>Paralysies vélopalatine, ocu-</i> <i>laire, faciale droite, mem-</i> <i>bres inférieurs et supér.</i> Sorti sur demande le 30 ^e j. très amélioré, mais non guéri complètement. Urée max. : 1,01 au 3 ^e j. puis 0,64, 0,38, 0,41, 0,59 0,45.

Observations No	Age	Entré le .. jour de maladie	Doses en U. A.	Durée du traitement en jours	Accidents sériques au .. jour	OBSERVATIONS
<i>Septemb.</i> 579	4	Angine il y a 6 sem.	260 c.c. = 78.000	10		Angine il y a 6 semaines. <i>Paralysies du voile, oculaire.</i> Polynévrite légère des membres ^{supérieurs} . Urée max. : 0,64 le 6 ^e jour.
<i>Octobre</i> 584	5	Angine il y a 7 sem. traitée par 120 c.c. de sérum I. P.	200 c.c. = 60.000	10		8 jours après angine : <i>Paralysie vélopalatine.</i> 15 jours après : <i>Paralysies oculaire et des membres inférieurs.</i>
605		Angine il y a 15 jours traitée par 300 c.c. de sérum I. P. en 5 j.	180 c.c. = 54.000	18		<i>Paralysies du voile, oculaire et des membres inférieurs.</i> Guérison.

Toutes ces paralysies se sont terminées par la guérison, sauf un cas (observation N° 316), enfant de 5 ans 1/2 chez qui, du reste, l'absence totale de sérothérapie explique aisément l'évolution fatale.

Nous n'avons pas l'intention de discuter ici de l'opportunité de la sérothérapie dans les paralysies diphtériques; nous croyons, en effet, que lorsque la réaction de Schick est négative, l'injection de sérum est inutile.

De plus, nous voudrions insister à nouveau sur l'inutilité d'une sérothérapie importante et prolongée dans la prophylaxie des paralysies secondaires, comme les statistiques publiées ci-dessus en témoignent.

Ici encore, la véritable prophylaxie réside dans la précocité de l'injection de sérum.

Ces faits cliniques ont été récemment confirmés de façon très précise par les résultats expérimentaux obtenus par MM. DEBRÉ, RAMON et UHRY.

TROISIÈME PARTIE

Avantages du Sérum Antidiphtérique purifié par Electro-osmose.

L'étude que nous venons de faire du sérum antidiphtérique purifié par électro-osmose, à propos de 308 observations, témoigne à l'évidence de sa valeur thérapeutique.

L'expérience clinique que nous avons de ce nouveau sérum nous autorise à en recommander l'emploi sans réserves.

Ses *avantages pratiques* sont en effet considérables :

1°) Ce sérum se présente sous l'aspect d'un liquide très clair à peine opalescent, sans consistance sirupeuse, d'injection très facile, de résorption aisée, d'une stabilité parfaite (1).

2°) Sa richesse en U. A. au c.c. réduit dans une proportion très marquée la quantité de liquide à injecter. C'est ainsi que 10.000 U. A. nécessitent seulement l'injection de 10 c.c. de sérum P. E. O., alors qu'elles exigent plus de 30 c.c. du sérum ordinaire I. P.

Si dans les diphtéries bénignes il n'y a là qu'un avantage d'ordre purement pratique, il n'en est certainement pas de même dans les diphtéries malignes ou l'atteinte rénale est si fréquente.

3°) La purification poussée très loin, grâce à l'électro-osmose, permet d'obtenir une *solution pure de pseudo-globuline*, entièrement débarrassée de l'euglobuline. Les *accidents sériques* en sont réduits dans une proportion considérable, sinon dans leur fréquence, du moins dans leur intensité. En pratique, ils nous ont paru *négligeables*. Nous n'avons jamais observé, chez ces 308 malades traités avec le sérum P. E. O. de véritable maladie du sérum, jamais ni élévation de température, ni arthralgie appréciable; nous n'avons noté aucun des phénomènes sériques

(1) Comme le démontre l'étude de la vitesse de floculation, voir page 23.

observés si fréquemment avec le sérum ordinaire, mais simplement un très léger érythème, rarement prurigineux, disparaissant le plus souvent en quelques heures.

Ces faits ont été confirmés par M. H. CAMBASSEDES, dans le service de M. APPERT, à l'Hôpital des Enfants-Malades : sur 120 enfants atteints d'angines bénignes, ayant reçu en 2 à 4 jours : 20.000 à 40.000 U. A. de sérum P. E. O., il a fait *exactement les mêmes constatations*, et n'hésite pas à préconiser l'usage de ce sérum, curativement et préventivement.

Il nous faut cependant reconnaître qu'en novembre 1931, nous avons observé 6 cas d'accidents sériques à type urticarien, généralisés, nettement prurigineux. Une enquête sur l'origine du sérum a permis ultérieurement de reconnaître que les échantillons utilisés à cette époque n'avaient subi qu'une purification incomplète, l'euglobuline n'ayant pas été totalement enlevée au cours d'essais expérimentaux.

L'élimination complète de l'euglobuline, globuline à groupement prosthétique phosphoré, considérée comme la plus dangereuse au point de vue de la sensibilisation anaphylactique nous paraît fournir l'explication de la benignité des accidents sériques si souvent redoutés avec les sérums natifs (1).

D'ailleurs, tous les auteurs qui ont expérimenté les sérums purifiés antérieurs à la technique de l'électro-osmose (LEREBoullet, PAPILLON, JANVIER, *thèse*, Paris, 1926; LESNÉ et MARQUEZY, etc.), insistent déjà sur la rareté des accidents sériques. M. LEREBoullet le rappelait encore récemment. (*Soc. méd. Hôp.*, 11 mai 1931.)

A vrai dire, notre expérimentation clinique porte avant tout sur des enfants âgés de moins de 15 ans. Nous avons eu l'occasion, cependant, d'injecter du sérum P. E. O. à des adultes (cinq infirmières).

M. H. CAMBASSEDES nous a signalé avoir injecté ce sérum à quatre adultes, dont l'un avait reçu récemment du sérum antitétanique. « Les accidents sériques ont été, suivant les prévisions, réduits au minimum, voire même insignifiants. »

(1) Nous reconnaissons d'ailleurs que la nature spécifique de l'antigène injecté au cheval donneur doit exercer une influence sur la nocivité des globulines de son sérum; c'est ainsi que si l'antigène diphtérique active peu le pouvoir « accidents sériques » naturel des globulines du sérum de cheval, les antigènes tétanique et colibacillaire entre autres rendent ces protéides particulièrement nocifs à ce point de vue. Cette action des antigènes sur les globulines sériques ne se traduit d'ailleurs pas uniquement par des différences de toxicité mais encore par des caractères physico-chimiques assez différents pour que les diverses globulines thérapeutiques puissent être aisément distinguées les unes des autres.

Malgré tous ces avantages, lors de la discussion à la *Société Médicale des Hôpitaux de Paris* (4 mars 1932) sur la sérothérapie antidiphthérique, certaines critiques ont été adressées aux sérums concentrés. En effet, M. R. DEBRÉ n'hésite pas à conclure : « Nous estimons que lorsque faire se peut, il est préférable de ne pas recourir à la concentration des sérums. Il est certain qu'en manipulant les sérums pour les concentrer, en les soumettant à des actions physico-chimiques, on risque d'amoindrir quelque peu certaines de leurs propriétés. Ainsi, M. RAMON a montré que par la concentration, on réduit la vitesse de floculation de l'antitoxine; or, les travaux de ces dernières années (MADSEN, SCHMIDT, RAMON) ont fait connaître qu'il y avait une relation entre la vitesse de floculation et la vitesse de neutralisation de la toxine par l'antitoxine; il en résulterait un inconvénient pour l'utilisation des sérums concentrés à titre curatif. Certains cliniciens ont d'ailleurs constaté que pour obtenir le même effet il fallait utiliser une quantité proportionnellement plus grande de sérum concentré que de sérum ordinaire. Les sérums concentrés en antitoxine sont assez souvent concentrés aussi en matières protéiques, d'où leur résorption plus lente (WALBAUM, les auteurs américains, etc...). Signalons enfin que la diminution de fréquence et d'intensité des accidents sériques avec les sérums concentrés n'est vraiment sensible que si ceux-ci sont employés à faibles doses. Aussi, pour toutes ces raisons, il est préférable d'utiliser pour le traitement de la diphthérie déclarée les sérums naturellement riches en unités antitoxiques, le sérum concentré et purifié devant être réservé à l'usage préventif; dans cet emploi, il présente des avantages certains. »

I. — On a donc reproché aux sérums désalbuminés et « artificiellement » concentrés, d'avoir une valeur thérapeutique moindre, la vitesse de floculation ayant été diminuée par les nombreuses manipulations.

Nous ferons remarquer, tout d'abord, une fois de plus que le sérum purifié et désalbuminé par électro-osmose est *un sérum concentré uniquement en U. A., mais n'est pas concentré en matières protéiques.*

Comme nous y avons insisté longuement ci-dessus, la *vitesse de floculation* du sérum purifié et désalbuminé par électro-osmose n'est en rien diminuée au cours de sa préparation. Bien plus, il nous est apparu que sa vitesse de floculation était très nettement supérieure à celle de certains sérums naturellement riches en U. A., que nous avons eu l'occasion d'examiner (voir tableau, page 26).

D'ailleurs, l'étude clinique rapportée plus haut nous a

pleinement démontré que ce sérum avait une *efficacité thérapeutique* au moins aussi grande que celle de tout autre sérum antidiptérique.

II. — On a encore reproché aux sérums concentrés en unités antitoxiques, *leur résorption plus lente*, en raison de leur titre trop élevé en matières protéiques.

Comme nous l'avons exposé au chapitre I^{er}, il existe différentes variétés de sérums concentrés, c'est-à-dire riches en U. A. Il est des sérums naturellement riches en U. A., ce sont des sérums naturellement concentrés. On sait, en effet, qu'un tiers des chevaux environ donne, après immunisation, un sérum titrant au moins 500 U. A. par c.c. Le mélange de sérums riches en U. A., de titres différents, permet encore d'obtenir des sérums naturellement concentrés.

On peut, en outre, concentrer un sérum, c'est-à-dire l'enrichir en U. A., par des moyens artificiels. La concentration, telle que nous l'entendons, s'explique rigoureusement par le nombre d'U. A. au gramme de protéine sérique. Ainsi que nous l'avons vu antérieurement, le sérum purifié et désalbuminé par électro-osmose renferme environ 9 gr. 0/0 de protéides. C'est un chiffre déterminé volontairement à la fin des opérations, ce chiffre, correspondant à peu près à celui des protéides totaux avant la désalbumination, ne peut être dépassé sans inconvénients. Remarquons, en outre, que ces protéides correspondent à la fin des opérations à une solution pure de pseudo-globuline, l'albumine et l'euglobuline ayant été entièrement éliminées, *l'objection ci-dessus ne concerne en aucune façon le sérum purifié et désalbuminé par électro-osmose, qui se présente sous l'aspect d'un liquide clair, à peine opalescent, sans consistance sirupeuse*. Par contre, elle peut être faite légitimement aux sérums exagérément concentrés de certains Instituts américains (12 à 20 0/0 de protéides, au lieu de 9 0/0), ou aux sérums contenant encore de l'euglobuline ou incomplètement débarrassés des sels ayant servi au fractionnement des protéides; elle peut s'adresser aussi à certains sérums naturellement concentrés, ou encore concentrés par simple soustraction d'eau. En effet, sérum concentré doit signifier avant tout richesse en U. A. par rapport au gramme de protéides et n'implique pas forcément concentration en matières protéiques.

En pratique, nous n'avons jamais remarqué cliniquement la moindre difficulté dans la résorption de ce sérum; il devait en être ainsi, étant donné que son taux de protéides (pseudo-globulines) est fixé au voisinage du taux de protéides totaux d'un sérum antidiptérique natif.

III. — La dernière objection concerne les *accidents sériques*.

On a objecté que la diminution de fréquence et d'intensité des accidents sériques avec les sérums « concentrés » n'est vraiment sensible que si ceux-ci ne sont employés qu'à faible dose. Il est implicitement reconnu ici qu'à doses légères le sérum désalbuminé donne moins d'accidents sériques qu'un sérum natif. D'ailleurs, M. DEBRÉ n'hésite pas à recommander le sérum désalbuminé à titre préventif.

L'étude critique que nous avons pu faire à propos de nombreux malades, nous permet d'aller plus loin. Il ne nous est pas apparu que la quantité de sérum injecté ait une influence réelle sur l'apparition des accidents sériques. Même avec des doses élevées, les accidents sériques se sont montrés insignifiants, sans importance clinique.

*
**

En définitive, il apparaît qu'une distinction doit être faite entre les divers sérums purifiés et concentrés. Les méthodes de purification sont très différentes. La technique de l'électro-osmose, d'application récente, nous semble apporter un perfectionnement considérable; en effet, elle permet d'obtenir une solution pure, très stable, de pseudo-globuline; elle permet d'éliminer non seulement la sérum-albumine et l'euglobuline, mais toutes les autres substances du sérum. Or, la pseudo-globuline est la seule partie du sérum qui soit hautement antitoxique; c'est, d'autre part, un protéide très peu nocif. La concentration permet d'obtenir un sérum très riche en unités antitoxiques au gramme de matière protéique. *Les résultats cliniques d'une part et l'étude de la vitesse de floculation d'autre part, permettent d'affirmer sa valeur thérapeutique, tant au point de vue curatif que préventif.*

Ses avantages pratiques sont considérables. Les critiques adressées aux sérums concentrés ne s'adressent pas au sérum purifié par électro-osmose. D'ailleurs, cette méthode s'est imposée dans la plupart des pays étrangers, comme étant actuellement la meilleure méthode de purification des sérums. En France, elle est déjà appliquée depuis plusieurs années à la purification des sérums antistreptococcique, anticolibacillaire, antigangréneux du Professeur H. VINCENT.

CONCLUSIONS

1°) La méthode de purification des sérums par électro-osmose est un procédé reposant sur des bases avant tout physiques.

Elle permet d'éliminer du sérum tous les éléments dialysables (acides aminés, glucose, glycérine, sels minéraux et la plus grande partie des lipides) et de le débarrasser totalement des protéides nocifs (euglobuline) ou inutiles (sérum-albumine) et d'obtenir une *solution pure de pseudo-globuline*, seule partie active et la moins hétérogène pour l'organisme humain.

Cette méthode a été appliquée à la préparation d'un *nouveau sérum antidiphtérique*.

Après purification et désalbumination par électro-osmose, le sérum est enrichi en unités antitoxiques, selon le taux de pseudo-globuline dissoute secondairement. Le taux est fixé habituellement aux environs de 9 0/0, titre impossible à dépasser sans inconvénients (résorption difficile).

Ce sérum se présente sous la forme d'un *liquide clair*, à peine opalescent, d'une *très faible viscosité*, d'injection facile. Comme le montre l'étude de la vitesse de floculation, ce sérum ne subit pas le phénomène de vieillissement habituel aux sérums natifs. Il présente pendant des années une *stabilité parfaite*, tant dans sa constitution physique que dans son pouvoir curatif, gardant son titre en U. A. pendant des années, sans le voir fléchir.

2°) Nous avons utilisé ce nouveau sérum antidiphtérique chez 308 malades atteints de diphtérie de toutes gravités, d'avril 1930 à décembre 1932. Pendant la même période, nous avons soigné exactement dans les mêmes conditions 420 enfants avec le sérum ordinaire de l'Institut Pasteur.

Notre expérience clinique nous permet d'affirmer que l'*efficacité thérapeutique* de ce nouveau sérum antidiphtérique est au moins aussi grande que celle des autres sérums antidiphtériques habituellement employés.

Nous l'avons utilisé :

Dans 190 cas d'angine diphtérique bénigne : la guérison est toujours survenue rapidement, sans complication ni aggravation.

Dans 45 cas d'angine diphtérique grave : la gorge s'est toujours détergée en peu de jours et le nombre des paralysies secondaires a été relativement peu élevé.

Dans 24 cas d'angine maligne commune, nous n'avons eu à déplorer aucun décès, malgré l'apparition du syndrome secondaire dans six de ces cas.

Quant aux 20 cas d'angine maligne hypertoxique d'emblée, ils ont toujours eu, comme avec les autres sérums, une évolution mortelle.

3°) Des *objections* ont été adressées aux sérums désalbuminés concentrés artificiellement.

On a pu dire, en effet : a) « Il est préférable de ne pas recourir à la concentration des sérums. Il est certain qu'en manipulant les sérums pour les concentrer, en les soumettant à des actions physico-chimiques, on risque d'amoindrir quelque peu certaines de leurs propriétés ». Leur moindre *vitesse de floculation* en serait la preuve biologique.

Cette objection ne peut s'adresser au sérum antidiphtérique désalbuminé et purifié par électro-osmose dont la vitesse de floculation s'est révélée, au contraire, très rapide, supérieure même à celle des sérums naturellement riches en U. A. non désalbuminés.

b) On a également reproché aux sérums artificiellement concentrés leur *résorption* qui serait plus lente.

Cette objection ne peut pas davantage s'adresser au sérum antidiphtérique purifié par électro-osmose, dont le titre en protéides est volontairement fixé à 9 0/0 environ, titre compatible avec une résorption rapide.

Le sérum antidiphtérique purifié par électro-osmose, d'une viscosité peu élevée, se résorbe, en effet, très facilement et n'a pas non plus cet inconvénient que présentent certains sérums concentrés et purifiés.

c) Enfin, on a également objecté que la diminution de fréquence et d'intensité des *accidents sériques* avec les sérums concentrés n'est vraiment sensible que si ceux-ci sont employés à faible dose.

Objection qui tombe également quand il s'agit du sérum antidiphtérique purifié par électro-osmose, solution pure de pseudo-globuline.

L'étude clinique a nettement montré la diminution de ces accidents si redoutés; même utilisé à hautes doses et même chez les adultes, le sérum antidiphtérique purifié par

électro-osmose n'a donné lieu qu'à des accidents sériques insignifiants, avantage considérable et facilement explicable du fait même de la constitution chimique de ce sérum (globuline la moins hétérogène).

EN RÉSUMÉ. — L'étude biologique et clinique du nouveau sérum antidiphthérique désalbuminé et purifié par électro-osmose *démontre son efficacité thérapeutique, et met en évidence ses avantages pratiques.*

Sa richesse en U. A. permet sous un *faible volume* l'injection importante d'U. A.

Sa teneur normale en protéides rend sa *résorption facile.*

Sa vitesse de floculation rapide est un indice de sa *grande avidité pour la toxine* et de son pouvoir thérapeutique élevé.

Sa composition (solution pure de pseudo-globuline) *met à l'abri des accidents sériques.*

*
**

Ainsi, toutes les objections qui ont pu être faites aux sérums concentrés ne peuvent s'adresser au sérum antidiphthérique purifié par électro-osmose.

Elles peuvent, par contre, être faites à certains sérums purifiés et concentrés (sérums naturellement concentrés, sérums concentrés par simple soustraction d'eau, sérums artificiellement concentrés, et trop riches en protéides de 18 à 20 0/0, sérums désalbuminés par certaines méthodes physico-chimiques, ces sérums contenant encore de l'euglobuline et étant incomplètement débarrassés des sels ayant servi au fractionnement des protéides).

Le sérum antidiphthérique purifié par électro-osmose n'a aucun des inconvénients de ces sérums concentrés ou purifiés.

Son efficacité, curative et préventive, ses avantages pratiques considérables (en particulier l'absence d'accidents sériques) autorisent à en recommander l'emploi en thérapeutique.

Vu :

Le Doyen,
ROUSSY.

Le Président de Thèse,
LEMIERRE.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- Annales de Médecine.* — N° 5, T. XXIX, mai 1931 : « La Diphtérie ».
- AUBERTIN et TEYSSANDIER. — Recherches sur le pouvoir de préservation du sérum antidiphtérique préparé par l'anatoxine, vis-à-vis du pouvoir pathogène essentiel des souches de bacilles diphtériques récemment isolées.
- De l'influence du nombre d'U.A. sur la valeur de la préservation exercée par le sérum antidiphtérique contre le pouvoir pathogène essentiel de souches récemment isolées.
- De l'influence de l'activité du sérum antidiphtérique sur la valeur de la préservation exercée par lui contre le pouvoir pathogène essentiel de souches récemment isolées.
- Etude comparative sur le pouvoir de préservation des sérums antidiphtériques belge et français contre le pouvoir pathogène essentiel de souches récemment isolées. (*Société de Biologie de Bordeaux*, 13 janvier 1932.)
- BABONNEIX. — Nouvelles recherches sur les paralysies diphtériques. (*Thèse de Paris*, 1904.)
- BALET. — Controverses actuelles sur le sérum antidiphtérique. (*Gazette Médicale de Nantes*, n° 15, 1^{er} août 1932.)
- BAUDOIN (A.). — La diphtérie à l'Hôpital Trousseau en 1905. (*Thèse de Paris*, 1907.)
- BELFANTI (Prof. Serafina). — La Seroterapia antidifterica ha fallito al suo scopo ? (*Terapia*, n° 160, octobre 1932.)
- Problème de la prophylaxie et du traitement spécifique de la diphtérie. (*Congrès de Perugia*, 18-19 septembre 1932.)
- BESREDEKA (A.). — Essai d'épuration des sérums thérapeutiques. (*C. R. Académie des Sciences*, T. CLXX, 28 juin 1920, p. 1628.)
- BESSON. — Précis de microbiologie.
- Etude sur l'anaphylaxie. Coagulation et purification des sérums. (*Annales de l'Institut Pasteur*, T. XXXVII, novembre 1933, p. 935.)
- BOKAY (J.). — Die Diphterie seit Bretonneau, 1932. Ergebnisse der Inneren Medizin und Kniderheilkunde.
- CAMBASSEDES. — *Société d'Hygiène Publique*, février 1933.
- CASSOUTE (E.). — La diphtérie à Marseille de 1920 à 1930. (*Marseille Médical*, n° 25, 5 septembre 1931.)
- La séro-résistance de certaines diphtéries actuelles. (*Sud-Médical et Chirurgical*, 15 février 1931.)
- CATHALA (J.). — A propos de la valeur thérapeutique du sérum antidiphtérique purifié. (*Bulletins et Mémoires de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 4 mars 1927.)
- CHALIER (J.) et BROCHIER (A.). — L'azotémie des diphtéries malignes. Fréquence et valeur pronostique. (*Pédiatrie*, n° II, novembre 1927, page 196.)
- CHALIER, BROCHIER, CHOIX et GRANDMAISON. — Le rôle des reins et des surrénales dans la malignité diphtérique. (*Journ. de Médecine de Lyon*, 1^{er} janvier 1927.)
- CHÉNÉ (H.). — Les paralysies diphtériques. *Revue Générale*. (*Gazette des Hôpitaux*, n° 7, 1908.)
- COMÉY. — Les avantages du sérum antidiphtérique purifié. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp.*, 23 avril 1926.)
- A propos de la sérothérapie antidiphtérique. (*Archives de Médecine des Enfants*, T. XXXIV, n° 6, juin 1931.)
- Traitement de la diphtérie en clientèle par le nouveau sérum purifié de l'I. P. (*Soc. Médic. des Hôp. de Paris*, 23 avril 1926, p. 670. Discussion Netter, L. Martin, Lereboullet, Armand-Delille.)
- Traitement de la diphtérie. (*Soc. Méd. des Hôp.*, séance du 8 avril 1932.)
- Enquête sur la sérothérapie antidiphtérique. Le sérum de l'Institut Pasteur de Paris a-t-il ou non perdu son efficacité ? (*Journ. de Méd. et de Chir. pratiques*, 25 nov. 1931, p. 819.)

- DEBRÉ, RAMON et BERNARD. — Le sérum antidiphtérique et son action thérapeutique. Etude expérimentale. Dédutions pratiques. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp.*, 4 mars 1932, p. 366.)
- DEBRÉ, RAMON et THIROLOIX. — Etude pathogénique de 40 cas de diphtérie et essais thérapeutiques. (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, n° 13, 17 avril 1931; *Gaz. des Hôp.*, n° 39, 16 mai 1931.)
La sérothérapie et la prévention dans la diphtérie. (*Revue de Médecine*, n° 8, octobre 1932.)
- DEBRÉ, RAMON et UHRY. — *Société Médicale des Hôpitaux*, 24 fév. 1933.
- DUBREUIL (Mlle). — Les sérums thérapeutiques épurés. (*Thèse*, Paris, 1925.)
- FERRU. — Peut-on compter sur le sérum de Roux pour guérir la diphtérie. (*L'Actualité Médico-Chirurgicale*, déc. 1931, p. 424.)
- FRIEDBERGER (E.). — Sur les épidémies de diphtérie des dernières années et sur l'injection préventive. (*Medizinische Klinik*, n°s 18 et 19, mai 1931.)
- La Gazette Médicale du Centre*. — N° 12, 15 juin 1932 : La sérothérapie, p. 417 (par R. Debré, G. Ramon, Jean Bernard).
- GINESLOUS et PASTURAUD. — La sérothérapie dans les paralysies diphtériques. (*Gaz. Hebdomadaire des Sciences Méd. de Bordeaux*, 20 janv. 1929.)
- GIRAUD (Paul). — Considérations sur l'efficacité du sérum antidiphtérique à propos de 13 cas de paralysies diphtériques. (*Marseille Médical*, n° 21, 5 septembre 1931.)
- GOLDIE (H.). — La substance endocellulaire du bacille diphtérique. (*C. R. Soc. de Biologie*, 1933, T. CXII, p. 1314; T. CXIII, p. 703; T. CXIV, p. 446; T. CXV, p. 1149.)
Effet sur la souris de la substance endocellulaire du bacille diphtérique. (*Soc. de Biologie*, 1933, T. CXIII, p. 703.)
- GOROSTIDI. — Contribution à l'étude de la sérothérapie antidiphtérique. (*Thèse de Paris*, 1929.)
- GRENET (H.) et DELARUE (J.). — Remarques sur la sérothérapie antidiphtérique. Action comparée de divers sérums. (*Soc. Méd. des Hôp.*, n° 5, février 1927.)
- GRENET (H.). — Discussion de la communication Debré, Ramon et Thiroloix. (*Séance Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 17 avril 1931, p. 638.)
- HERLEM (P.). — Contribution à l'étude de la sérothérapie dans la diphtérie. Sérum belge et sérum français. (*Thèse*, Lille, juil. 1930.)
- HOTTINGER. — Mon expérience en matière de diphtérie toxique. (*Congrès rhénan et westphalien de Pédiatrie*, 12 juillet 1930; *Schweizerischen Medizinischen Woch.*, n° 1, 1931.)
- HUTINEL (J.), DIRIART (H.), ALBEAU-FERNET (M.). — La diphtérie des adultes. (*Gaz. Méd. de France*, n° 3, 1933, p. 88.)
- JANVIER (L.). — Les accidents sériques consécutifs à l'emploi du sérum antidiphtérique purifié (antitoxine diphtérique). (*Thèse*, Paris, 1926.)
- KOENIGSBERGER (E.). — Die behandlung der malignen diphtérie, nach erfahrungen in Berlin etud Kopenhagen. (*Deutsche Mediz. Woch.*, 15 mai 1931.)
- Journal des Praticiens*. — N° 30, juillet 1932 : La sérothérapie antidiphtérique, p. 491. — N° 12, mars 1932 : La sérothérapie antidiphtérique, p. 199.
- LAYANI (F.). — La sérothérapie antidiphtérique. Etat actuel de la question. (*Le Bull. Médical*, 26 septembre 1931, p. 675.)
- LEGROUX, RAMON (G.), DEBRÉ (R.) et THIROLOIX (P.). — Mode de préparation d'un sérum antidiphtérique obtenu par l'injection au cheval de germes vivants, récemment isolés chez des malades. (*C. R. Soc. de Biol.*, séance du 31 janvier 1931, p. 279.)
- LEREBoullet. — Le traitement actuel de l'angine diphtérique (sérum ordinaire, sérum purifié, anatoxine). (*Paris Médical*, n° 45, 5 novembre 1927.)
Le traitement actuel de la diphtérie. (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1^{er} mai 1931, p. 678.)

- LEREBOULLET et BOULANGER-PILET (G.). — Manuel clinique et thérapeutique de la diphtérie.
- LESNÉ. — Diphtéries malignes et sérothérapie. (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1^{er} mai 1931.)
- LESNÉ et MARTIN (L.). — Prophylaxie des accidents sériques par l'emploi d'un sérum privé de ses albumines. (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 30 mai 1924, p. 798; *Congrès des Pédiatres de langue française*, Paris, septembre 1924.)
- LESNÉ et MARQUEZY. — Le sérum antidiphtérique purifié. L'antitoxine diphtérique. (*Journ. Méd. Français*, octobre 1926, p. 390.)
- LESNÉ (E.), MARQUEZY (R.) et VAGLIANO. — Rapidité de diffusion dans l'organisme de l'antitoxine diphtérique introduite par la voie parentérale. (*Arch. de Méd. des Enfants*, n° 8, août 1929.)
- LESNÉ, PAPILLON, DIRIART et STIEFFEL. — Valeur thérapeutique du sérum antidiphtérique purifié de Ramon. (*Soc. Méd. des Hôp.*, 27 février 1927.)
- LICHTENSTEIN. — La question des doses de sérum dans le traitement de la diphtérie maligne. (*Zeitschrift für Kinderheilkunde*, 51^e vol., Berlin, 1931, pp. 756-777.)
- LIGNIÈRES (J.). — Contribution à l'étude de l'insuffisance activité du sérum antidiphtérique. (*Acad. de Médecine*, n° 41, 23 déc. 1930.)
- LINDERSTROM-LANG (K.) and SCHMIDT (S.). — On the purification of toxins and antitoxins. (*Compte-rendus du Laboratoire Carlsberg*, vol. 18, n° 3.)
Sur la purification de l'antitoxine diphtérique. (*C. R. Soc. de Biologie*, 1930, T. CIII, p. 618 et 620.)
- MADSEN (Th.) et SCHMIDT (S.). — Sur l'avidité du sérum antidiphtérique (Inst. séro-danois). (*Ann. Inst. Pasteur*, XL, 1926, p. 300.)
Sur la détermination de la valeur curative du sérum antidiphtérique. (*Soc. Danoise de Biologie*, 9 janvier 1930.)
- MARFAN (A.-B.). — Leçons cliniques sur la diphtérie. (*Traité*, Masson, édit.)
Sur l'efficacité et sur les doses du sérum antidiphtérique. (*Le Nourrisson*, n° 6, novembre 1931.)
- MARIDET. — Le sérum purifié dans la prophylaxie et le traitement de la diphtérie. (*Thèse*, Paris, 1927.)
- MARQUÉZY (R.-A.). — Résultats fournis par l'emploi d'un sérum antidiphtérique antitoxique et antimicrobien, concentré et déalbuminé. (*Acad. de Méd.*, 29 décembre 1931.)
- MARQUÉZY (R.-A.), BOURDIN et RONGET (Mlle D.). — A propos de la sérothérapie antidiphtérique. De la purification et de la concentration des sérums thérapeutiques. (*Presse Méd.*, 11 oct. 1933.)
- MARTIN (Louis). — Sérothérapie antidiphtérique (Les médicaments microbiens. - Biblioth. de thérapeutique A. Gilbert et P. Carnot).
Discussion de la communication Grenet et Delarue. (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1927, p. 171.)
- MARTIN (Louis) et DARRÉ (H.). — Traitement de la diphtérie par le sérum antidiphtérique. « La diphtérie ». (*Journ. Méd. Français*, janvier 1920.)
Diphtérie. Sérum et vaccin. (*Journ. Méd. Français*, oct. 1926.)
Les sérothérapies curatives. (*Journ. Méd. Français*, déc. 1931.)
- MINET (J.). — Diphtéries larvées et latentes. Diphtéries séro-résistantes. (*Nord Médical*, 15 août 1929, p. 610.)
A propos de la sérothérapie antidiphtérique. Sérum belge ou sérum français ? (*Le Progrès Médical*, n° 51, 13 décembre 1930.)
- MOERCH (J.-R.). — Purification et concentration du sérum antidiphtérique. (*C. R. Soc. de Biologie*, T. CVIII, 1931, p. 549.)
- OHYAMA (S.). — Essais de concentration et de purification du sérum antidiphtérique. (*C. R. Soc. de Biologie*, T. CIX, 1932, p. 1089.)
- ORNSTEIN (O.). — Sur la valeur protectrice et curative des sérums purifiés et non purifiés. (*Paris Médical*, 13 octobre 1928.)

La Pédiatrie Pratique. — Enquête sur la sérothérapie antidiphtérique : Le sérum de l'Institut Pasteur de Paris a-t-il ou non perdu son efficacité ? (N^{os} 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 741, 742 et 744.)

RAMON (G.). — Les sérums antidiphtérique et antitétanique purifiés et la prophylaxie des accidents sériques. (*Presse Médicale*, n^o 21, 1926, p. 323.)

La floculation dans les mélanges de toxine et de sérum antidiphtérique. (*Ann. Inst. Pasteur*, 1923, p. 1001.)

Les sérums antiriphtérique et antitétanique purifiés, (*Journal Médical Français*, octobre 1926, p. 387.)

A propos de la vitesse de floculation du sérum antidiphtérique vis-à-vis de la toxine spécifique. (*C. R. Soc. de Biologie*, 1927, n^o 25, p. 635.)

Le sérum antidiphtérique et son action thérapeutique vis-à-vis de l'intoxication diphtérique expérimentale. (*C. R. Soc. de Biologie*, 24 octobre 1931.)

Sur le mode d'action et sur la constitution de la toxine diphtérique. (*C. R. Soc. de Biol.*, 24 octobre 1931.)

Sur le mode d'action et sur la constitution de la toxine diphtérique. (*C. R. Soc. de Biologie*, séance du 7 nov. 1931, p. 613.)

POREZ (E.). — Le sérum antidiphtérique français a-t-il ou non perdu son efficacité ? (*Echo Médical du Nord*.)

RAMON, DEBRÉ et THIROLOIX. — Sur le pouvoir floculant des toxines diphtériques provenant des souches récemment isolées. (*C. R. Soc. de Biologie*, 22 novembre 1930, p. 531.)

Pouvoir pathogène essentiel de bacilles diphtériques isolés au cours de l'épidémie parisienne récente. (*C. R. Soc. de Biol.*, 22 novembre 1930, p. 526.)

Sur l'aptitude toxigène des souches du bacille diphtérique récemment isolées. (*C. R. Soc. de Biol.*, 22 nov. 1930, p. 529.)

Immunité antitoxique et résistance de l'homme à l'infection diphtérique. (*C. R. Soc. de Biol.*, 13 décembre 1930, p. 748.)

Sur la résistance des cobayes vaccinés par l'anatoxine à l'injection de cultures de bacilles diphtériques d'origines diverses. (*C. R. Soc. de Biologie*, 13 novembre 1930, p. 745.)

RAMON (G.), DEBRÉ (R.) et THIROLOIX (P.), avec la collaboration de LEGROUX (R.). — Recherches biologiques et immunologiques sur la diphtérie. (*Extr. des C. R. de séances de la Soc. de Biologie*, 8 nov. 1930, T. CV, p. 359-362; 22 nov. 1930, T. CV, p. 526-529 et 531; 13 déc. 1930, T. CV, p. 745-748; 31 janvier 1931, T. CVI, p. 279 et 282.)

RAMON et DEBRÉ. — Sérum et sérothérapie antidiphtériques. (*Annales de Médecine*, T. XXIX, n^o 5, p. 587, mai 1931.)

Immunité antitoxique rapidement produite chez le cheval par l'injection sous-cutanée de doses minimales de germes diphtériques. (*Soc. de Biologie*, 4 juillet 1931.)

Sur la sérothérapie antidiphtérique. (*Journ. Méd. Français*, décembre 1931, p. 403.)

Le sérum antidiphtérique et son action thérapeutique vis-à-vis de l'injection diphtérique expérimentale. (*C. R. Soc. de Biol.*, séance du 6 février 1932, p. 375.)

RAMON et NÉLIS (P.). — Essais comparatifs d'immunisation active de l'homme au moyen d'échantillons d'anatoxine diphtérique de valeur différente. (*C. R. Soc. de Biol.*, 22 nov. 1930, p. 500.)

Essais d'immunisation active chez l'homme au moyen d'une anatoxine diphtérique de valeur antigène élevée. (*C. R. Soc. de Biologie*, 30 mai 1931.)

Essai d'immunisation active de l'homme contre la diphtérie au moyen d'une anatoxine additionnée de chlorure de calcium. (*C. R. Soc. de Biol.*, séance du 20 février 1932, p. 570.)

RAMON, LEGROUX et SCHOEN. — Extraction de l'anatoxine diphtérique du floculat spécifique ; conséquences. (*C. R. Soc. de Biologie*, 21 février 1931.)

Sur l'anatoxine diphtérique extraite du floculat spécifique ; ses propriétés. (*C. R. Soc. de Biologie*, 14 mars 1931.)

- RAMON, DEBRÉ, MOZER (M. et G.). — Influence des doses d'anatoxine diphtérique dans l'immunisation active de l'homme. (*C. R. Soc. de Biol.*, 30 mai 1931.)
- RAMON, DEBRÉ, MOZER (M. et G.) et PRIEUR (Mlle). — Perfectionnement apporté à la méthode d'immunisation active de la diphtérie par l'anatoxine diphtérique. (*C. R. Soc. de Biol.*, 26 juin 1931.)
- RAMON et LEMÉTAYER. — Procédé pour accroître et rendre plus durable la production des antitoxines chez le cheval. (*C. R. Soc. de Biologie*, 18 juillet 1931.)
- RAMON, DEBRÉ et UHRY. — Sur la paralysie diphtérique expérimentale. Moyens d'étude. (*C. R. Soc. de Biol.*, 5 mars 1932.)
- RAMOND. — Paralysies diphtériques. (*Bull. Médic.*, 4 déc. 1926, p. 1363.)
- REICHE et REYE. — A propos des doses d'antitoxine utiles dans le traitement de la diphtérie. (*Deutsche Mediz. Woch.*, T. LVI, n° 28, juillet 1930.)
- RENAULT. — A propos du sérum antidiphtérique. (*Bull. Acad. de Médecine*, n° 31, 1930, p. 188.)
- RIST (E.). — Sur la toxicité des corps de bacilles diphtériques. (*C. R. Soc. de Biologie*, 11 juillet 1903, p. 978.)
Sur la pathogénie de certaines paralysies diphtériques. (*Revue mensuelle des maladies de l'enfance*, T. XXII, septembre 1904.)
- ROUSLACROIX. — Etat actuel de la question de la sérothérapie antidiphtérique. (Séance du 6 février 1931, Comité Médical des Bouches-du-Rhône; Vœu du Comité Médical des Bouches-du-Rhône, séance du 13 février 1931.)
- ROUX (Dr E.). — Rapport au XI^e Congrès d'Hygiène de Bruxelles, 1908. Rapport au X^e Congrès d'Hygiène de Paris, 1930.
A propos de la sérothérapie antidiphtérique (Réponse au Prof. MINET). (*Progrès Médical*, n° 13, 1931.)
- SCHICK (Bela). — « La Diphtérie ». In Handbuch der Kinderheilkunde, 1931. (Vierte auflage, II, M. Pfaundler et A. Schlossmann.)
- SÉDAILLAN et LOISELEUR. — Sur la concentration et la désalbumination du sérum antidiphtérique. (*C. R. Soc. de Biol.*, Lyon, 19 avril 1926, p. 1164.)
- STODEL (G.) et BOURDIN (A.). — Flocculation des fractions protéiques isolées du sérum antidiphtérique. (*C. R. Soc. de Biologie*, n° 16, T. CX, 7 mai 1932, p. 32.)
Vitesse de flocculation du sérum antidiphtérique purifié et concentré par l'électro-osmose. (*C. R. Soc. de Biol.*, n° 16, T. CX, 7 mai 1932, p. 33.)
Relation entre le pouvoir toxique et le pouvoir antigène des toxines diphtériques. (*C. R. Acad. des Sciences*, 9 mai 1932.)
- SZIRMAI (F.). — Sur la diphtérie. — Sur la diphtérie maligne. (*Jb. Kinderheilk.* 130-138, 1931.)
- TEYCHOEYRES. — Discordance entre la valeur antitoxique d'un sérum antidiphtérique et son efficacité; essai d'explication. (*Presse Médicale*, 27 juillet 1928, p. 918.)
- WASSERMANN (A.). — Ueber eine neue Art von Diphterie Serum. (*Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 1902, 30 octobre; n° 44.)
- UHRY. — Les paralysies diphtériques. Etude expérimentale et anatomo-pathologique. (Thèse, Paris, 1933. — Arnette.)
- WEILL-HALLÉ (B.). — Voie d'introduction et posologie du sérum antitoxique dans la diphtérie. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 26 décembre 1919.)
Diphtérie et sérothérapie à l'Hôpital des Enfants-Malades, en 1929 et 1930. (*Acad. de Méd.*, n° 23, 16 juin 1927.)
- WERNICKE et MODERN. — Essais de purification du sérum antidiphtérique par adsorption au moyen de l'hydrate d'albumine. (*C. R. Soc. de Biologie*, T. CIII, 1930, p. 1277.)
- ZADOC-KAHN (B.). — Les anomalies électro-cardiographiques au cours de la diphtérie. Signification clinique et valeur pronostique. (Thèse, Paris, 1932.)

Table des Matières

LE SÉRUM ANTIDIPHTÉRIQUE

PURIFIÉ PAR ÉLECTRO-OSMOSE

Etude biochimique et thérapeutique.

INTRODUCTION.	11
PREMIERE PARTIE	
CHAP. I : De la concentration et de la purification des sérums thérapeutiques.....	13
1°) Composition du sérum natif.....	14
2°) Méthodes de purification et de concentration..	16
CHAP. II : Le sérum antidiphtérique purifié par E.-O...	19
1°) Sa préparation.....	19
2°) Ses caractères biochimiques.....	21
A) Son titre en protéïdes.....	21
B) Sa vitesse de floculation.....	23
DEUXIEME PARTIE	
<i>Etude thérapeutique.....</i>	29
CHAP. I : Angines diphtériques bénignes.....	33
CHAP. II : Angines diphtériques graves.....	50
CHAP. III : Angines diphtériques malignes.....	59
A) Communes.	59
B) Hypertoxiques.	71
CHAP. IV : Croupes.	78
CHAP. V : Paralysies secondaires.....	83
TROISIEME PARTIE	
<i>Avantages du sérum antidiphtérique purifié par électro- osmose.</i>	87
CONCLUSIONS.	92
BIBLIOGRAPHIE.	95